

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Regio y estereoselectividad en reacciones de adición
electrofila a derivados de 6,13-dioxobenzo (g)piridazino(1,2-
b)ftalazina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María del Carmen Cano Benjumea

Madrid, 2015

T 547
CAN

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica I

BIBLIOTECA UCM



5303530168

**REGIO- Y ESTEREOSELECTIVIDAD EN
REACCIONES DE ADICION ELECTROFILA A
DERIVADOS DE
6,13-DIOXOBENZO[g]PIRIDAZINO[1,2-b]FTALAZINA**

X-53-044137-2

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE - MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
BIBLIOTECA
N.º Registro <u>16513</u>

María del Carmen Cano Benjumea

Madrid, 1990

Colección Tesis Doctorales. N.º 70/90

© **María del Carmen Cano Benjumea**

**Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria
Madrid, 1990
Ricoh 3700
Depósito Legal: M-1215-1990**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica I

REGIO- Y ESTEREOSELECTIVIDAD EN REACCIONES
DE ADICION ELECTROFILA A DERIVADOS DE
6,13-DIOXOBENZO[9]PIRIDAZINO[1,2-b]FTALAZINA

Dirigida por: Dr. D. Fernando Gómez Contreras
Profesor Titular de Química Orgánica

Maria del Carmen Cano Benjumea
Madrid, 1989

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Dr. D. Fernando Gómez Contreras, Profesor Titular de dicha Facultad, al que quiero expresar mi agradecimiento por su constante dedicación e inestimable ayuda durante todos estos años.

Asimismo quiero dar las gracias al Prof. D. José Luis Soto Cámara, Director del Departamento de Química Orgánica I, por su acogida y por las facilidades que me ha dado en todo momento para el desarrollo de este trabajo, asimismo a todas las personas que trabajan en este Departamento.

Deseo expresar también mi gratitud a la Dra. Da. Pilar Navarro Torres por su colaboración en los aspectos relacionados con la actividad biológica, igualmente a la Dra. Da. Mercedes Pardo Criado por su colaboración y apoyo.

A los Dres. Da. Concepción Foces-Foces y D. Félix Cano por la determinación de estructuras cristalinas mediante difracción de Rayos X.

A Da. Emilia Bayo por los ensayos de actividad citotóxica en cultivos de células HeLa, y asimismo a la Dra. Da. María Josefa Rodríguez Yunta por los cálculos teóricos de la ecuación de Altona.

Finalmente, quiero dar las gracias a mis compañeras de laboratorio Da. Lucrecia Campayo Perez y Da. Ana maria Solana de Quesada, y en especial a Da. Ana Maria Sanz Plaza, no solo por su colaboración, sino tambien por el afecto que me ha demostrado.

I N D I C E

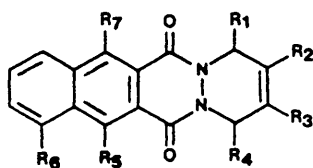
	<u>Págs.</u>
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	
2.1 Síntesis de sistemas diazatetracíclicos linea les mediante reacciones de cicloadición de dizaquinonas	11
2.1.1 Funcionalización de la parte aromática .	12
2.1.2 Funcionalización del ciclo nitrogenado terminal	21
2.2 Regio- y estereoquímica de las reacciones de adición electrófila de especies pseudohalogéni- cas y N-haloamidas en compuestos cíclicos	33
3. DISCUSION DE RESULTADOS	58
3.1 Síntesis y estereoquímica de sustratos deriva- dos de 6,13-dioxobenzo[g]piridazino[1,2-b]fta- lazina	62
3.1.1 Síntesis de aductos de cicloadición mo- no- y dimetil sustituidos	62
3.1.2 Isomerización de aductos	74
3.1.3 Consideraciones sobre la estereoquímica del ciclo de tetrahidropiridazina termi-	

nal en los aductos de cicloadición y sus productos de isomerización	82
3.2 Reacciones de adición electrófila: Distribu- ción de productos e identificación estructu- ral	97
3.2.1 Aducto 2,3-dimetil sustituido como sus- trato	100
3.2.2 Aducto 2-metil sustituido como sustrato.	109
3.2.3 Aducto 1-metil sustituido como sustrato.	118
3.2.4 Aducto 1,2-dimetil sustituido como sus- trato	128
3.2.5 Aducto 1,3-dimetil sustituido como sus- trato	139
3.2.6 Aducto cis-1,4-dimetil sustituido como sustrato	147
3.2.7 Aducto cis-1-hidroximetil-4-metil susti- tuido como sustrato	157
3.2.8 Isomerizado del aducto 2-metil sustitui- do como sustrato	168
3.2.9 Isomerizado del aducto 1,3-dimetil sus- tituido como sustrato	176
3.2.10 Isomerizado del aducto 2,3-dimetil sus- tituido como sustrato	183
3.3 Síntesis y apertura de epóxidos	190
3.4 Reacciones de adición electrófila: Efectos es- téricos, electrónicos y estereoelectrónicos originados por los sustituyentes del ciclo A .	204
3.5 Ensayos de actividad citostática	234

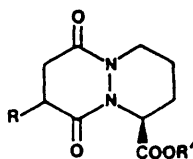
4. PARTE EXPERIMENTAL	243
4.1 Preparación de reactivos y compuestos de partida	246
4.1.1 Benzo[g]ftalazina-1,4-diona	246
4.1.2 Obtención de dienos	248
4.1.3 Preparación de reactivos	249
4.2 Síntesis de aductos	250
4.3 Isomerización de aductos	258
4.4 Reacciones de adición electrófila al doble enlace	263
4.4.1 Aducto de 1,3-pentadieno	264
4.4.2 Aducto de 2,3-dimetil-1,3-butadieno	271
4.4.3 Aducto de isopreno	278
4.4.4 Aducto de 3-metil-1,3-pentadieno	284
4.4.5 Aducto de (E)-2-metil-1,3-pentadieno ...	296
4.4.6 Aducto de (E,E)-2,4-hexadieno	305
4.4.7 Aducto de (E,E)-2,4-hexadien-1-ol	311
4.4.8 Isomerizado del aducto de isopreno	317
4.4.9 Isomerizado del aducto de (E)-2-metil-1,3-pentadieno	323
4.4.10 Isomerizado del aducto de 2,3-dimetil-1,3-butadieno	330
4.5 Epóxidos de los aductos de cicloadición	336
4.5.1 Reacciones de epoxidación	336
4.5.2 Reacción de adición nucleófila a los epóxidos	342
5. RESUMEN Y CONCLUSIONES	346
6. BIBLIOGRAFIA	362

1. INTRODUCCION

La obtención de compuestos poliheterocíclicos mediante diferentes tipos de reacciones de ciclación es una línea de investigación que, desde hace años, viene desarrollándose en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Química de la Universidad Complutense. Uno de los aspectos de la misma se ocupa de la síntesis y el análisis estructural de sistemas diazapolícíclicos referibles al esqueleto de 6,13-dioxobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 1¹.



1

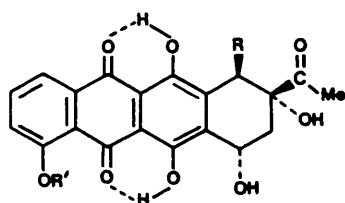


2

El interés de esta estructura base radica fundamentalmente en la potencialidad farmacológica que presentan sus derivados. En principio, éstos pueden considerarse miméticos cíclicos de poderosos inhibidores enzimáticos para el control de la hipertensión, tales como el captocapril² o el enalapril³, a partir de los cuales se han diseñado por orde-

nador modelos derivados del sistema de piridazino[1,2-a]piridazina-6,9-diona, 2, como especialmente adecuados para conseguir una elevada dosis de inhibición en la transformación enzimática del decapeptido angiotensina^{4,5}.

Por otra parte, 1 presenta una notable analogía estructural con los aglicones de una gran variedad de antibióticos antraciclínicos, como daunomicinonas, 3, rodomicinonas, 4, o feudomicinonas, 5.

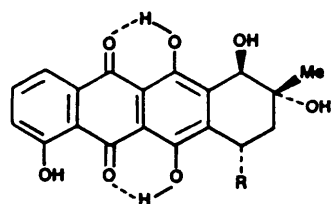


3

DAUNOMICINONA: R = H, R' = Me

METOXIDAUNOMICINONA: R = OMe, R' = Me

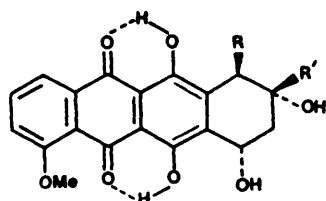
CARMINOMICINONA: R = R' = H



4

RODOMICINONA α_1 : R = OH

" β_1 : R = H



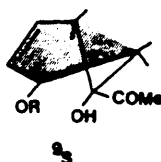
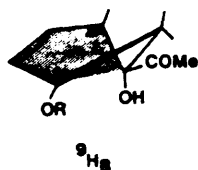
FEUDOMICINONA B: R = COOMe, R' = Et

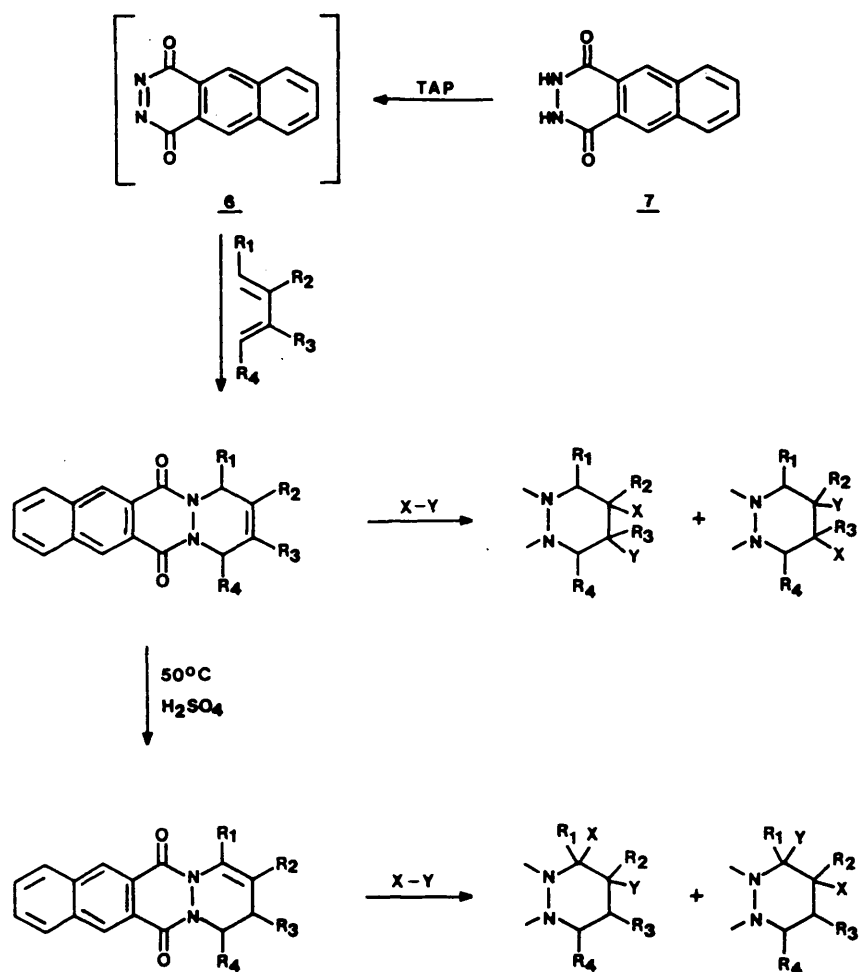
" C: R = H, R' = Me

" D: R = OH, R' = Me

5

En efecto, de acuerdo con las hipótesis habitualmente consideradas sobre el mecanismo de acción de las antraciclina como inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos⁶, es imprescindible la existencia de una parte aromática que proporcione a la molécula un área de planaridad adecuada para interaccionar con el ADN por intercalación, un anillo tipo quinónico, que parece favorecer el fenómeno de intercalación, y un ciclo terminal relativamente flexible, que tiene la función esencial de acomodar las bases del ADN sobre el aglicón, y cuya conformación próxima a semisilla (⁹H₈) o bote torsionado (⁹S) (figura 1), tiene una influencia decisiva sobre la actividad biológica de la molécula⁷⁻¹⁰.



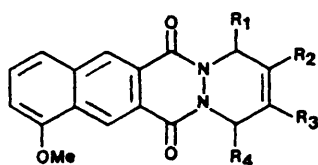


Esquema 1

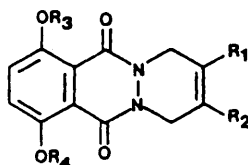
Todas ellas son características que se encuentran presentes en la estructura base 1.

El esqueleto diazatetracíclico es asequible con relativa facilidad vía la cicloadición [4+2] de 1,4-dioxobenzo[g]ftalazina, 6, con 1,3-dienos diversamente sustituidos (esquema 1)¹¹.

La utilización de 1,4-dioxobenzo[g]ftalazinas sustituidas en diferentes posiciones de los anillos aromáticos ha permitido la síntesis de derivados de 1 ó compuestos tricíclicos relacionados conteniendo grupos hidroxilo o metoxilo, tales como 8 ó 9, en los que la parte aromática es claramente relacionable con la existente en diversas antracilinas^{12,13}.



8



9

Sin embargo, un problema fundamental para la obtención de miméticos potencialmente activos reside en la adecuada funcionalización del ciclo de tetrahidropiridazina terminal con sustituyentes polares que posean capacidad interaccionante y permitan que el ciclo adopte la geometría adecuada para que pueda producirse la interacción.

Debido a las características de la reacción de cicloadición, que implica la formación "in situ" de la diazaquinona 6 por oxidación de la hidrazida cíclica 7¹⁴, no pueden utilizarse dienos adecuadamente funcionalizados, ya que reaccionarían con el oxidante e incluso podrían ser oxidados por la propia diazaquinona, y por ello es necesario emplear dienos sencillos, preferentemente con grupos alquilo como sustituyentes. Debe abordarse, por tanto a posteriori, y una vía adecuada para ello consiste en la utilización de reacciones de adición electrófila sobre el doble enlace C₂-C₃ formado en la cicloadición, o bien sobre el C₁-C₂ obtenido por isomerización del anterior en medio ácido (esquema 1)^{1,15}, con el fin de conseguir la introducción de sustituyentes en diferentes posiciones del ciclo terminal. A este respecto, presenta especial interés el conocimiento de los aspectos conformacionales y estereoquímicos de las reacciones de adición, ya que la conformación que adopte el ciclo de hexahidropiridazina o la orientación y disposición de los sustituyentes son factores esenciales a la hora de evaluar la potencial actividad de los derivados obtenidos⁷.

Dada la complejidad de los factores que influyen sobre la distribución de productos en las adiciones electrófilas a dobles enlaces en compuestos cíclicos¹⁶, se ha planteado la necesidad de analizar en qué forma los factores estéricos, electrónicos y conformacionales originados por la presencia de sustituyentes en diferentes posiciones del ciclo, afectan a la regio- y estereoselectividad del proceso, lo que, al mismo tiempo, permite la obtención de una amplia serie de derivados diversamente funcionalizados.

De acuerdo con lo que antecede, un primer objetivo de este trabajo ha consistido en la síntesis de las distintas variantes de aductos mono- y dialquilsustituídos en el ciclo de tetrahidropiridazina terminal, con el fin de estudiar la influencia de la posición de los sustituyentes sobre la estereoquímica de la adición. También se han preparado los correspondientes productos de isomerización del doble enlace a la posición 1,2 cuando ello ha sido posible, para estimar cómo afecta a la distribución de productos esta modificación estructural.

Para poder analizar el curso estereoquímico de las reacciones de adición al doble enlace ha sido necesario considerar, mediante técnicas de RMN y difracción de rayos X, el efecto de la disposición de los sustituyentes sobre la conformación adaptada por el ciclo A en los aductos de partida, comprobándose que ésta se encuentra fuertemente condicionada por factores estéricos.

Por lo que se refiere a los reactivos empleados en las reacciones de adición electrófila, se han elegido de modo que todos ellos fueran especies fuente de halógeno positivo, con el fin de poder comparar las regio- y estereoselectividades encontradas para las diferentes reacciones, y también teniendo en cuenta la facilidad con que el átomo de halógeno puede ser sustituido por otros grupos más adecuados desde el punto de vista de la actividad. La asignación de isómeros en la distribución de productos se ha realizado fundamentalmente por espectroscopia RMN de protón y, a partir de los datos obtenidos, se ha analizado la influencia de

los distintos factores operantes en el proceso de adición para los diferentes sustratos empleados.

También se han llevado a cabo ensayos de epoxidación de los aductos de partida, y posterior apertura del ciclo oxigenado para poder disponer de un modelo para la etapa nucleófila de las reacciones de adición al doble enlace, de acuerdo con la metodología habitualmente utilizada en estudios relacionados¹⁷⁻¹⁹.

Por último, y simplemente a modo indicativo, se han realizado medidas de la actividad citostática utilizando cultivos de células Hela, con el fin de explorar en qué forma resultan afectados los valores de inhibición del crecimiento celular por la posición y naturaleza de los sustituyentes del ciclo nitrogenado terminal.

Lo que antecede, sirve de justificación al siguiente orden expositivo:

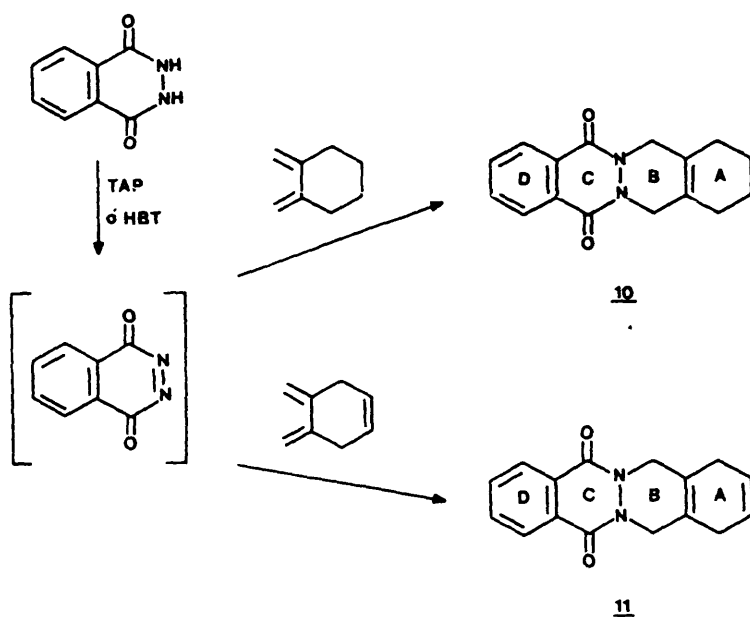
- Preparación de aductos diazaquinónicos mono- y dimetilsustituídos.
- Isomerización de los aductos en medio ácido.
- Influencia de la disposición de los sustituyentes sobre la conformación.
- Reacciones de adición electrófila al doble enlace.
- Síntesis de epóxidos y reacciones de adición nucleófila.
- Efecto de la disposición de los sustituyentes sobre la distribución de productos: factores estéricos y electrónicos.
- Medidas de actividad citostática.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.1 Síntesis de sistemas diazatetracíclicos lineales mediante reacciones de cicloadición de diazaquinonas

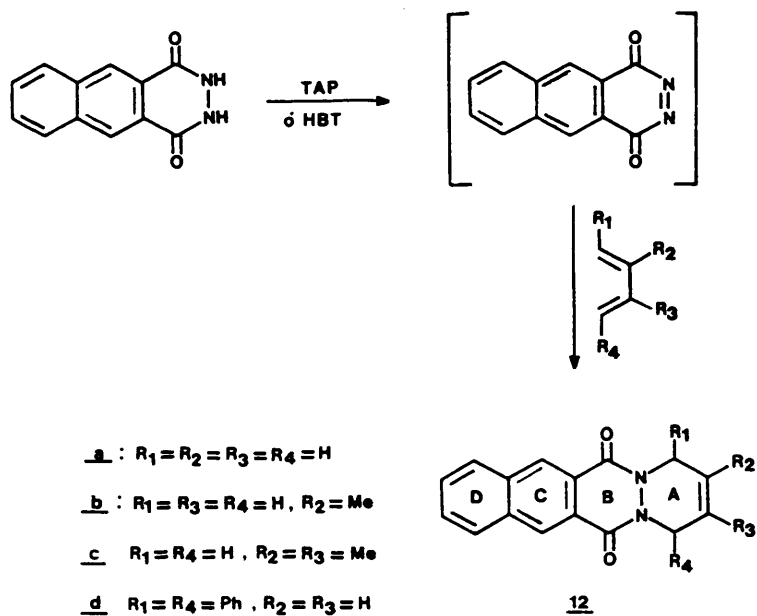
Según se ha señalado ya en la justificación de los objetivos del trabajo, la gran reactividad de las diazaquinonas como filodienos en reacciones de cicloadición [4+2] ha permitido la síntesis de una gran diversidad de estructuras poliazaheterocíclicas¹¹ difíciles de preparar por otros procedimientos. La relación estructural existente entre los aductos diazatetracíclicos de carácter lineal así obtenidos y diversos aglicones antraciclínicos de elevada actividad anticancerosa, ha hecho que el grupo de trabajo creado por el Prof. Lora-Tamayo se planteara la obtención por esta vía de miméticos nitrogenados de antraciclínicos adecuadamente funcionalizados.

Para lograr este objetivo se siguieron inicialmente dos caminos diferentes. La reacción de ftalazina-1,4-diona con dienos cíclicos, como 1,2-dimetilenciclohexano y 4,5-dimetilenciclohexeno, ha conducido, respectivamente, a los esqueletos de 1,4,5,7,12,14-hexahidroftalazino[2,3-b]ftalazina-7,12-diona (10) y 1,2,3,4,5,7,12,14-octahidroftalazino[2,3-b]ftalazina-7,12-diona (11), con los dos átomos puente de nitrógeno situados entre los anillos centrales, B y C²⁰ (esquema 2).



Esquema 2

Por otra parte, el tratamiento de benzo[g]ftalazino 1,4-diona con derivados de 1,3-butadieno, ha permitido la obtención de las estructuras 12a-d, referibles al esqueleto de 1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina 6,13-diona²⁰⁻²² (esquema 3), con los átomos de nitrógeno entre los anillos A y B.



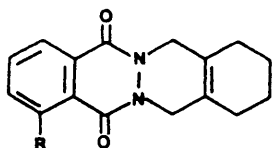
Esquema 3

En ambos tipos de sustratos se ha estudiado la posibilidad de funcionalizar tanto la parte aromática como el anillo terminal insaturado A, con el fin de conseguir la máxima relación posible con los modelos anticiclinónicos.

2.1.1 Funcionalización de la parte aromática

La funcionalización de los anillos aromáticos se ha llevado a cabo habitualmente sobre los compuestos de partida, debido a la dificultad que presenta la introducción de sustituyentes en los ciclos C ó D, una vez formado el aducto de cicloadición. Las diazaquinonas son extremadamente inestables, por lo que se forman "in situ" en presencia del dienó por oxidación de las correspondientes hidrazidas cíclicas con tetraacetato de plomo (TAP)¹⁴, o de sus sales potásicas con hipoclorito de butilo terciario (HBT)²⁴. La introducción de sustituyentes en la parte aromática debe hacerse, por tanto, sobre las correspondientes hidrazidas.

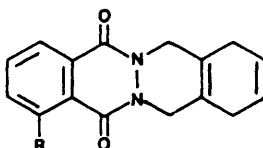
A partir de los correspondientes derivados 5-sustituidos de la hidrazida ftálica se han obtenido los aductos 8-sustituidos 13a-c y 14a-c²⁰:



13

a: R = Cl , b: R = NO₂

c: R = OH

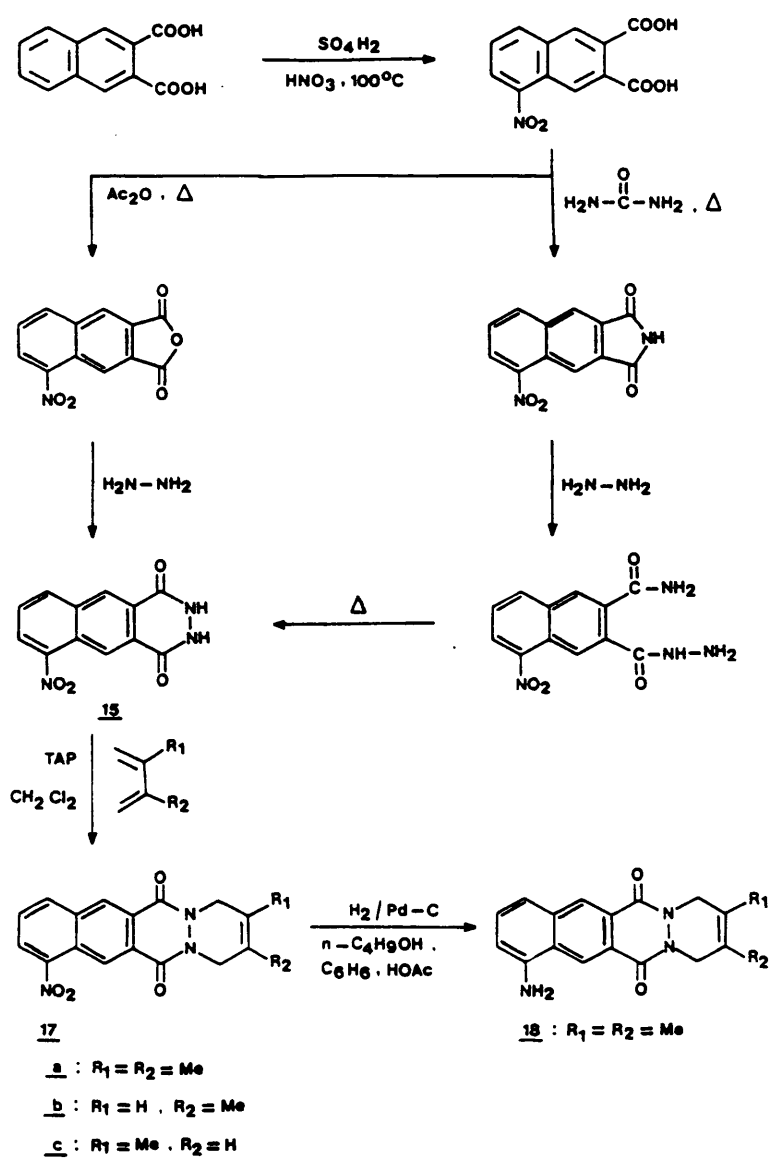


14

a: R = Cl , b: R = NO₂

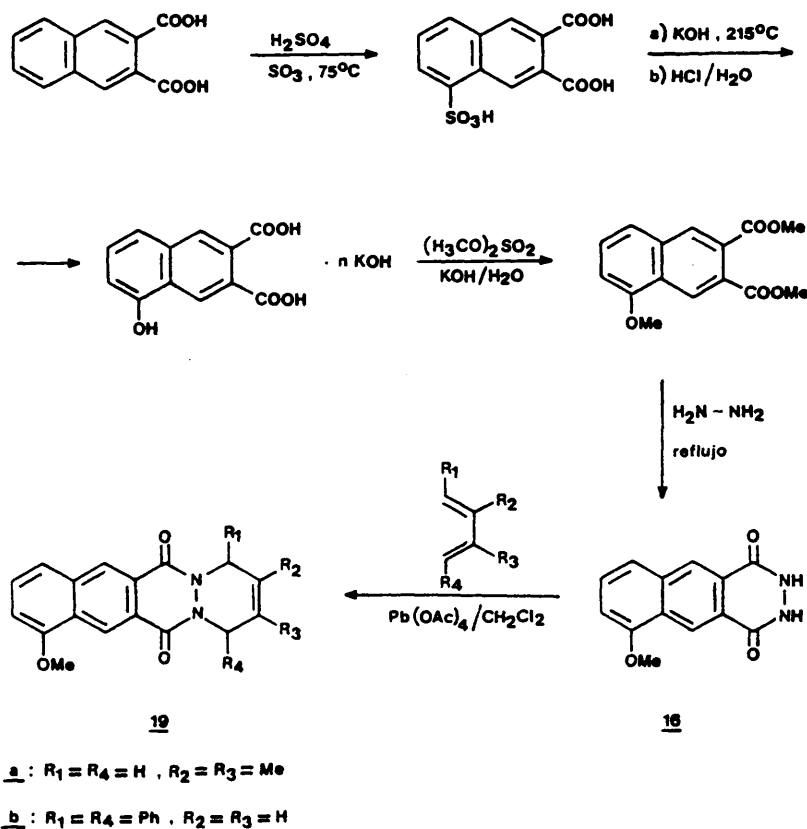
c: R = OH

Paralelamente, la laboriosa síntesis de los derivados 6-sustituidos de la hidrazida benzo[g]ftálica 15 y 16 mediante las secuencias descritas en los esquemas 4 y 5 per-



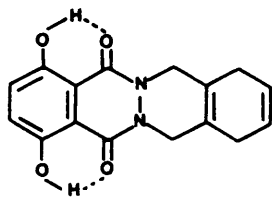
Esquema 4

mitió la obtención de los aductos 8-sustituídos 17a-c, 18 y 19a,b^{12,25}. La funcionalización del anillo D mediante la introducción de grupos hidroxilo, como en 13c y 14c o metoxilo, como en 19a,b, constituyó una primera aproximación a la parte aromática de los esqueletos de daunomicinona (3), rodomicinona (4) y antraciclinonas relacionadas.

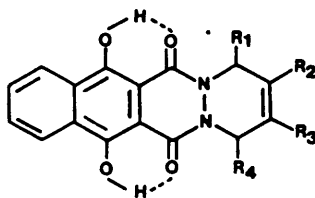


Esquema 5

También se ha estudiado la posibilidad de introducir dos grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 12 del anillo C de los aductos diazatetracíclicos del tipo 12, o bien en las posiciones 8 y 11 del anillo D de 10, lo que daría lugar a estructuras de la forma 20 ó 21, respectivamente relacionables con los derivados de pirromicinona o rodomicinona.

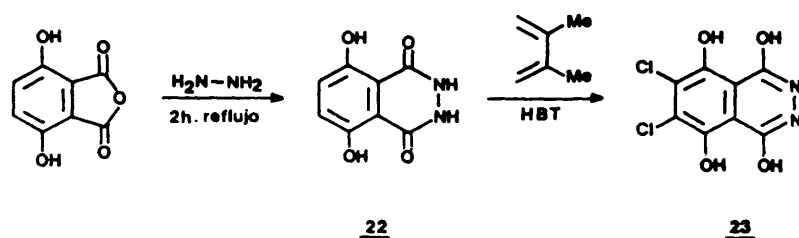


20



21

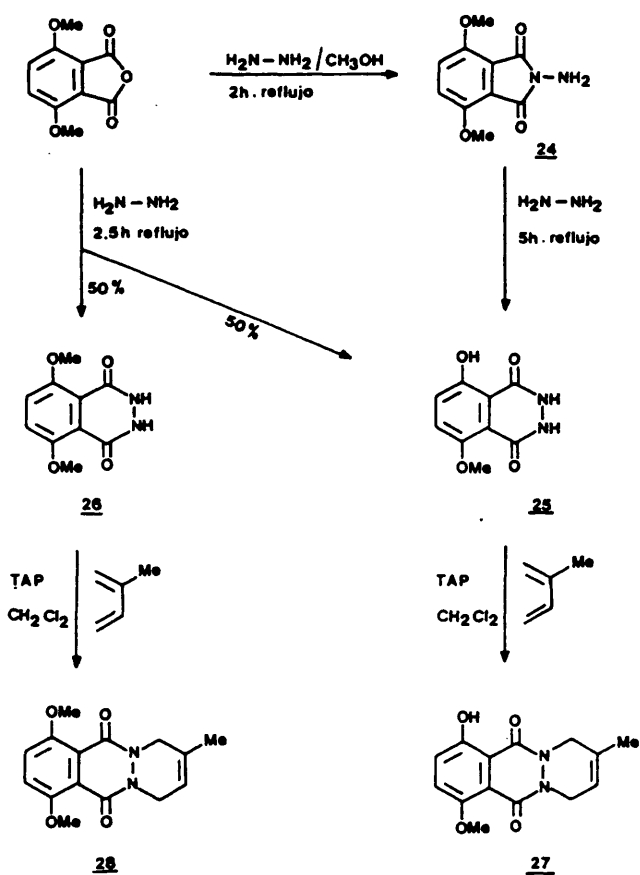
Como en el caso anterior, el procedimiento más sencillo consistía en la síntesis previa de las hidrazidas cíclicas adecuadamente sustituidas. Así, el tratamiento del anhídrido 3,6-dihidroxi-ftálico con hidrazina anhidra en metanol absoluto condujo a la hidrazida 3,6-dihidroxi-ftálica 22. Pero en los ensayos de oxidación de esta última con tetraacetato de plomo o hipoclorito de butilo terciario en presencia de 2,3-dimetilbutadieno no se obtuvo el aducto de cicloadición esperado, aislándose solamente en la reacción con HBT el derivado diclorado 23¹².



Esquema 6

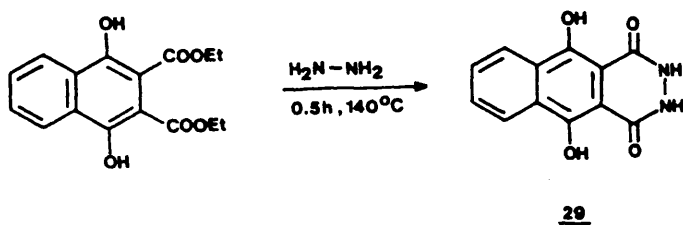
Considerando que la presencia de los dos grupos -OH favorecía la existencia de equilibrios tautomeros que impedían la formación de la diazaquinona, se ensayó la preparación de los O-acetil y O-metilderivados correspondientes. La reacción del O-acetil-derivado con hidrazina anhidra en metanol absoluto dio lugar a desacetilación, obteniéndose como producto de reacción el compuesto 22.

En cambio, el tratamiento del anhídrido 3,6-dimetoxiftálico en las mismas condiciones condujo al N-aminoderivado 24, que por calefacción con hidrazina anhidra sin disolvente se transformó en la hidrazida monometilada 25. La reacción directa del anhídrido 3,6-dimetoxiftálico con hidrazina anhidra sin disolvente rindió una mezcla de las hidrazidas mono- y dimetoxiladas 25 y 26¹² (esquema 7).

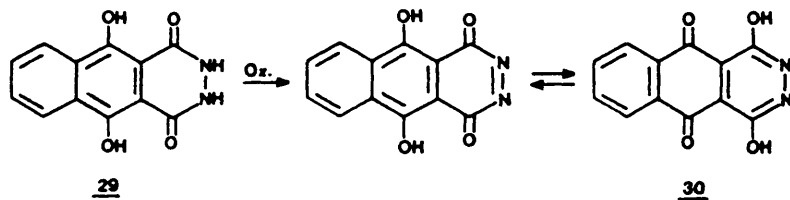


Esquema 7

De modo similar, se han preparado derivados 5,10-disustituidos de la hidrazida benzo[g]ftálica. El tratamiento de 1,4-dihidroxi-2,3-naftalendicarboxilato de dietilo con exceso de hidrazina anhidra a 140°C condujo a la hidrazida dihidroxilada **29**, que por reacción con TAP o HBT en presen-

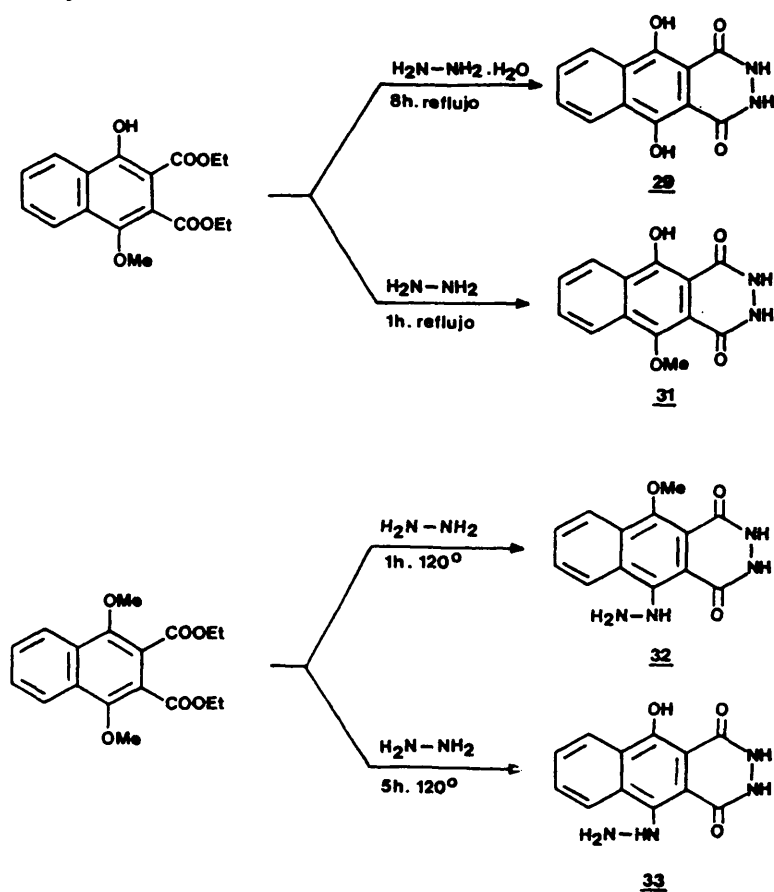


cia de 2,3-dimetilbutadieno no dió lugar a la formación del aducto esperado. Se ha supuesto que se produce la oxidación del anillo central para originar un análogo nitrogenado de quinizarina, a partir del cual la cicloadición resultaría difícil, ya que el tautómero más estable sería 30, con el ciclo nitrogenado aromatizado. Las distancias de enlace obtenidas por difracción de rayos X concuerdan con la idea de una fácil aromatización del ciclo nitrogenado²⁸.



Para eludir este inconveniente, se ha ensayado la posibilidad de metilar total o parcialmente los grupos hidroxilo. La reacción de 1-hidroxi-4-metoxi-2,3-naftalendi-

carboxilato de dietilo con hidrato de hidrazina en ausencia de disolventes, llevó a la formación de la hidrazida dihidroxilada 29 como único producto de reacción. Sin embargo, en el tratamiento del mismo ester con hidrazina anhidra se ha aislado exclusivamente la hidrazida monometilada 31¹² (esquema 8).



Esquema 8

Por otra parte, la reacción de 1,4-dimetoxi-2,3-naf-talendicarboxilato de dietilo con hidrazina anhidra dio lu-gar a la formación de las hidrazidas 32 ó 33, en función del tiempo de reacción¹². Los ensayos de cicloadición de las diazaquinonas de estas hidrazidas con derivados de butadie-no, deben dar lugar a estructuras diazatetracíclicas conve-nientemente sustituidas en el anillo B.

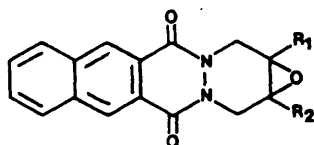
2.1.2 Funcionalización del ciclo nitrogenado terminal

De forma paralela a los intentos de funcionalización de la parte aromática de los aductos diazatetracíclicos de los tipos 10-12, se ha estudiado también la posibilidad de funcionalizar el anillo A, con la idea de introducir sustituyentes que permitan una nueva aproximación a las estructuras antraciclinónicas modelo. Al contrario de lo que sucede en el caso de los anillos aromáticos, es aquí necesario realizar la introducción de sustituyentes una vez formado el aducto, ya que no pueden utilizarse dienos adecuadamente funcionalizados en la cicloadición porque éstos reaccionan con el oxidante empleado en la transformación de la hidrazida en diazaquinona²⁹ y, muy probablemente, la propia diazaquinona actúa como oxidante, tal y como se ha comprobado que sucede en la reacción de diversas quinonas con dienos de estructura monoterpénica³⁰.

La presencia de un doble enlace C=C aislado en el ciclo A de todos los aductos permite utilizar las reacciones de adición electrófila al mismo como instrumento adecuado para la introducción de diferentes tipos de sustituyentes. Dado que, por analogía con las antraciclinonas, resulta de especial interés la presencia de grupos hidroxilo en distintas posiciones del ciclo, se han llevado a cabo reacciones de epoxidación del doble enlace y posterior apertura del ciclo oxiránico.

La epoxidación directa de los aductos con ácido m-cloroperbenzoico tienen lugar con buenos rendimientos

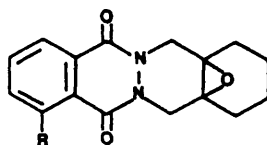
siempre que el doble enlace esté directamente activado por la presencia de grupos alquilo. Así, los epóxidos 34a,b y 35a,b se han obtenido a partir de los productos de cicloadición de benzo g ftalazina-1,4-diona y 5-hidroxi- ó 5-cloro-ftalazina-1,4-diona con isopreno, 2,3-dimetilbutadieno ó 1,2-dimetilenciclohexano^{21,31}.



34

a : $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$

b : $R_1 = R_2 = \text{Me}$

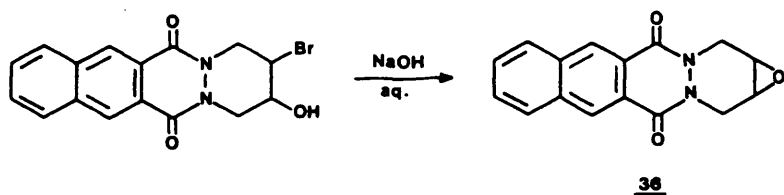


35

a : $R = \text{OH}$

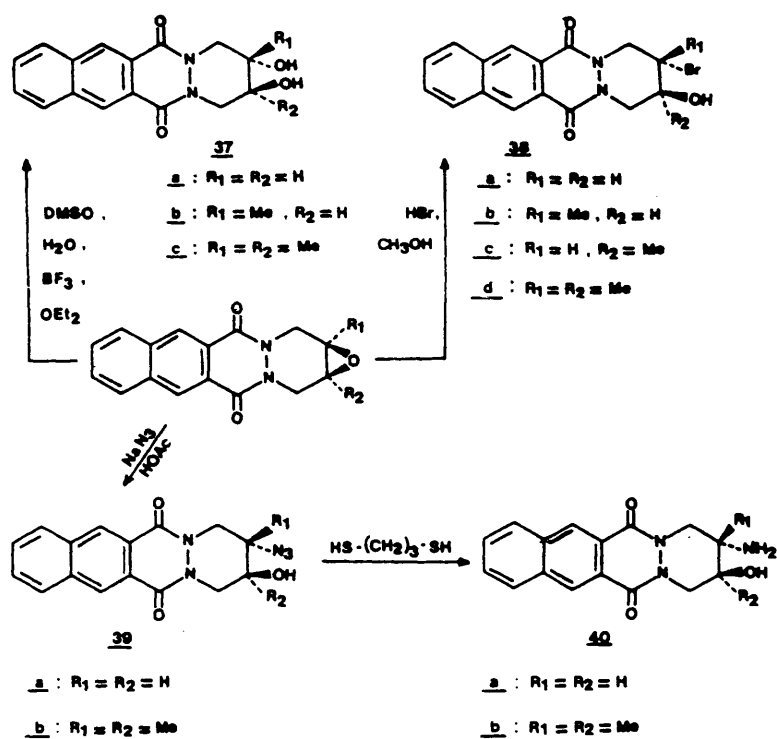
b : $R = \text{Cl}$

El efecto desactivante de los grupos amido hace necesaria la presencia de sustituyentes electrodonadores para que tenga lugar la epoxidación. Sin embargo, los epóxidos no sustituidos, como 36, se han formado por deshidrobromación de las correspondientes bromhidrinas (obtenidas por tratamiento de los aductos con N-bromosuccinimida) con NaOH acuoso.



La apertura de los epóxidos con diversos reactivos ha suministrado diferentes tipos de derivados, todos los cuales contienen, al menos, un grupo hidroxilo en el anillo de tetrahidropiridazina terminal. La reacción con sulfoxido de dimetilo en presencia de trifluoruro de boro-eterato³² o con ácido sulfúrico acuoso en acetona³³ condujo a los dioles 37a-c, mientras que el tratamiento con bromuro de hidrógeno en metanol dio lugar a las bromhidrinas 38a-d³², y con azida sódica en ácido acético se obtuvieron las hidroxiazidas 39a,b, cuya reducción con 1,3-propanoditiol permitió obtener los correspondientes aminoalcoholes 40a,b³⁴ (esquema 9).

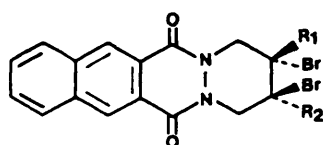
Con el fin de poder estudiar por espectroscopia RMN la estereoquímica de los productos de adición, se han preparado también los derivados dibromados 41a-c, los bromoacetilados 42a,b y los diacetilados 43a,b. Las variaciones originadas en los desplazamientos químicos de los protones del ciclo de tetrahidropiridazina terminal por el efecto de ace-



Esquema 9

tilación axial^{35,36} o por la interacción 1,3-sin diaxial³⁷ entre los átomos de bromo y los hidrógenos en C_1 y/o C_4 han permitido fijar la orientación de los sustituyentes en el ciclo. Se ha determinado la influencia de los distintos sustituyentes sobre los desplazamientos químicos de los hidró-

genos del ciclo nitrogenado terminal, comprobándose que puede predecirse con bastante exactitud la posición de estos hidrógenos en el espectro, y se han evaluado las modificaciones debidas al registro de los espectros en diferentes disolventes. Todo ello ha llevado a la conclusión de que las reacciones de apertura del ciclo oxiránico transcurren de

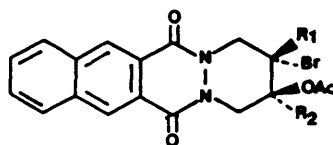


41

a : $R_1 = R_2 = H$

b : $R_1 = H$, $R_2 = Me$

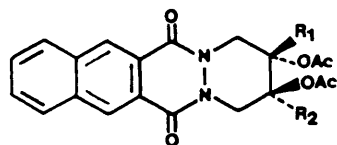
c : $R_1 = R_2 = Me$



42

a : $R_1 = R_2 = H$

b : $R_1 = R_2 = Me$



43

a : $R_1 = R_2 = H$

b : $R_1 = R_2 = Me$

forma estereoespecíficamente trans-diaxial, y que cuando éste se halla asimétricamente sustituido, la regioselectividad encontrada es la esperable en función de los efectos electrónicos de los sustituyentes²⁹. La configuración del ciclo nitrogenado terminal en los derivados dimetilsustituídos 37c, 38d, 39b, 41c, 42b y 43b se aproxima a una forma de silla como la representada en la figura 2, con los dos grupos

metilo en una disposición trans-diecuatorial, y fuertes enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y los carbonilos del ciclo B, adoptando los átomos de nitrógeno amídicos una situación intermedia entre las hidridaciones sp^2 y sp^3 , como corroboran los datos obtenidos por difracción de rayos X para análogos diazatricíclicos³⁸. Cuando un metilo se sustituye por hidrógeno, como sucede en 37b, 38b,c ó 39b, los requerimientos estéricos son menos estrictos, predomina

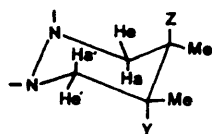


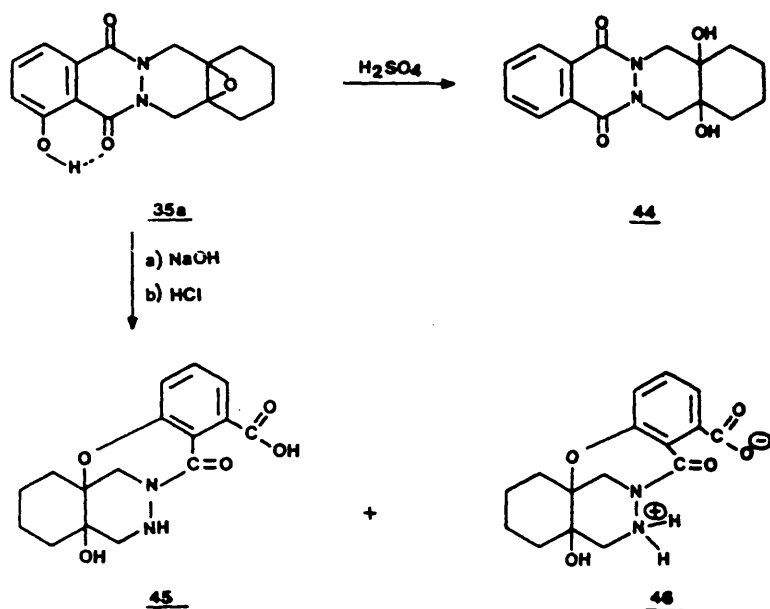
Fig. 2

el efecto distorsionante de los grupos amido y la planaridad del ciclo A se incrementa, aproximándose los protones metilénicos axiales Ha a los grupos C=O amídicos y separándose de ellos los ecuatoriales. Los derivados del aducto de 1,3-butadieno, 12d, presentan, en cambio, equilibrio conformacional, posiblemente a través de inversión de nitrógeno como es habitual en piperidazinas sustituidas^{39,40}, lo que se refleja en la equivalencia existente a temperatura ambiente entre los protones axiales y ecuatoriales de los grupos metileno del ciclo A. Este diferente comportamiento se justifica por la disminución de los requerimientos estéricos y

energéticos para el equilibrio, originada por la presencia de un menor número de sustituyentes, y es indicativo de que los aspectos conformacionales están fuertemente influenciados por el tipo de sustitución, un aspecto sobre el que se volverá con detalle en el apartado correspondiente a la discusión de resultados.

También se ha estudiado la funcionalización de los sistemas 6,13-diazatetracíclicos a partir de sus epóxidos. La apertura del anillo oxiránico de 35a conduce a resultados dispares según el medio utilizado. Así, con ácido sulfúrico acuoso se aísla el diol esperado, 44, mientras que en solución de hidróxido sódico se produce la ruptura del ciclo C para dar lugar a una sal sódica intermedia que en medio ácido se transforma en el derivado de 1,4-oxazepina 45³¹, en el que el 50% de las moléculas se encuentran en forma de ión dipolar 46, con el ciclo de 1,4-oxazepinona en forma de bote torsionado y el de piperidazina en la de silla⁴¹.

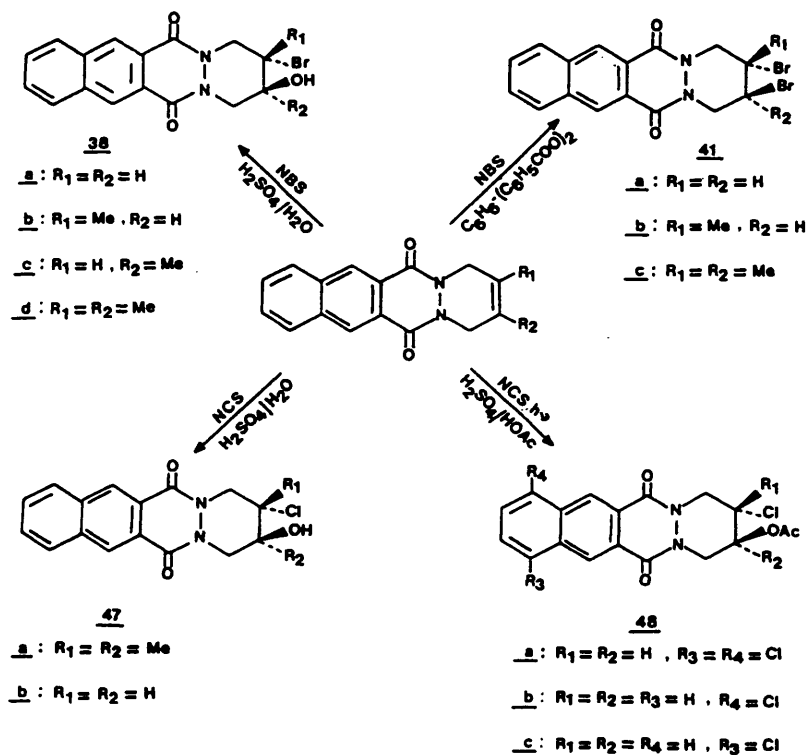
Ello se ha explicado suponiendo que tiene lugar la ruptura inicial de una de las uniones amídicas y un posterior ataque nucleófilo del anión tipo fenóxido sobre el ciclo oxiránico³¹.



Esquema 10

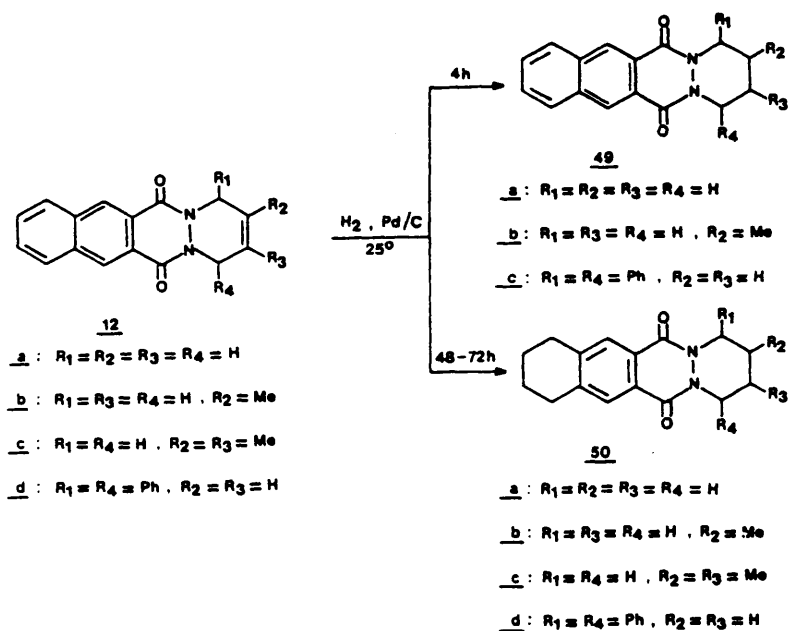
Se ha ensayado la funcionalización directa del doble enlace formado en la cicloadición mediante reacciones con N-haloamidas, en condiciones adecuadas para favorecer, alternativamente, un mecanismo radical o iónico. Por tratamiento de aductos 5,14-diazatetracíclicos con N-bromosuccinimida en medio ácido sulfúrico acuoso se obtuvieron las bromhidrinas **38a-d**, mientras que con NBS en benceno y en presencia de peróxido de benzoilo se han aislado los derivados dibromados **41a-c**²². En este último caso, el efecto desactivante de los

grupos carbonilo debe desestabilizar el radical libre alílico inicialmente esperable y favorecer la adición al doble enlace. La reacción con N-clorosuccinimida condujo en medio ácido acuoso a las correspondientes clorhidrinas 47a,b; y en ácido sulfúrico/ácido acético bajo irradiación a derivados del tipo 48a-c, donde se simultanea la adición al doble enlace con la introducción de átomos de halógeno en el anillo aromático terminal⁴² (esquema 11).



Esquema 11

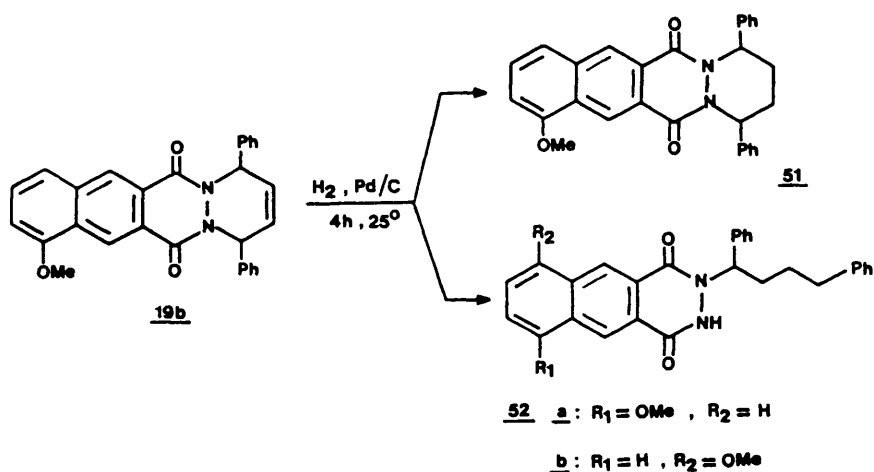
Se ha estudiado también la hidrogenación selectiva de los ciclos A y/o D, ya que ello conduciría a derivados con menor área de planaridad, modificando las características biológicas de la molécula. La hidrogenación de la serie de aductos de benzo[*g*]ftalazina-1,4-diona 12a-d con paladio sobre carbono en cloroformo durante un período de cuatro horas, condujo a la reducción del ciclo nitrogenado terminal para dar 49a, 49b y 49c. En estas condiciones no se produjo la reducción del aducto 12c, debido al impedimento estérico originado por la tetrasustitución en el doble enlace C₂-C₃.



Esquema 12

Al incrementar el tiempo de reacción hasta las 48-72 horas, se hidrogenaron simultáneamente los dos ciclos terminales A y D, obteniéndose los compuestos 50a-d⁴³.

De forma paralela, se ha estudiado la reducción de los aductos de 5-metoxibenzo[g]ftalazín-1,4-diona con 2,3-dimetilbutadieno (19a) y 1,4-difenilbutadieno (19b). La presencia del grupo metoxilo activante disminuye la tendencia a la reducción del anillo D, de tal modo que ni siquiera a las 72 h de reacción se produce la reducción de 19a, mientras que en 19b tiene lugar exclusivamente la hidrogenación en el ciclo nitrogenado terminal para dar una mezcla de 51, 52a y 52b⁴³.



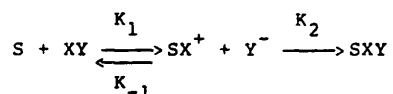
Esquema 13

La estereoquímica del ciclo nitrogenado terminal en los productos de hidrogenación se ha estudiado por métodos espectroscópicos y de difracción de rayos X^{44} . La conformación del ciclo A aparece como próxima a la de silla en 49 y 50, y la sustitución en C_2 (49b, 50b) incrementa la coplanaridad entre el fragmento $N-C_1-C_2$ y el ciclo B, tal y como se ha señalado en los compuestos anteriormente considerados. En los 1,4-difenil-derivados 49d, 50d y 51, los grupos fenilo adoptan una orientación intermedia entre las disposiciones axial y ecuatorial para minimizar el impedimento estérico con los grupos carbonilo del ciclo B y con los hidrógenos axiales del ciclo A.

2.2 Regio- y estereoquímica de las reacciones de adición electrófila de especies pseudohalogénicas y N-haloamidas en compuestos cíclicos

A pesar de la gran cantidad de información disponible sobre las reacciones de adición electrófila a los alquenos, el curso estereoquímico de la adición de especies fuente de halógeno positivo a dobles enlaces continúa siendo objeto de debate.

Habitualmente, estas reacciones suelen interpretarse sobre la base de un mecanismo en dos etapas (Ad_E2) en el que la velocidad de reacción viene determinada por el ataque electrófilo irreversible del reactivo para dar lugar a un intermedio catiónico que origina el producto final de adición en una rápida etapa nucleófila⁴⁵, según el esquema siguiente:



donde $K_2 \gg K_1, K_{-1}$. Ello implica que la distribución de productos depende fundamentalmente de la etapa electrófila.

La adición mediante el mecanismo Ad_E2 puede seguir una estereoquímica anti o sin en función de la estructura del intermedio SX^+ . Si el catión tiene la estructura abierta A (fig. 3) cabe esperar una mezcla de los productos de adición cis y trans⁴⁶, aunque efectos estéricos, electrónicos o conformacionales pueden favorecer el ataque por uno u otro

lado de la molécula. Alternativamente, el intermedio puede tener una estructura de ión halonio cíclico B, de acuerdo con el modelo postulado por Roberts y Kimball⁴⁷, que experimenta una apertura estereoespecífica para dar el aducto trans, a través de un estado de transición en el que los cuatro átomos implicados se encuentran del mismo plano (regla de Füst-Plattner).

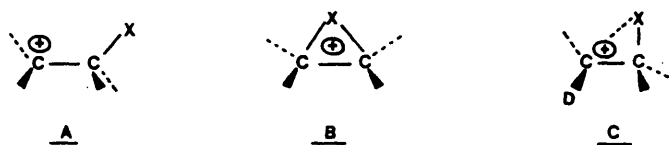
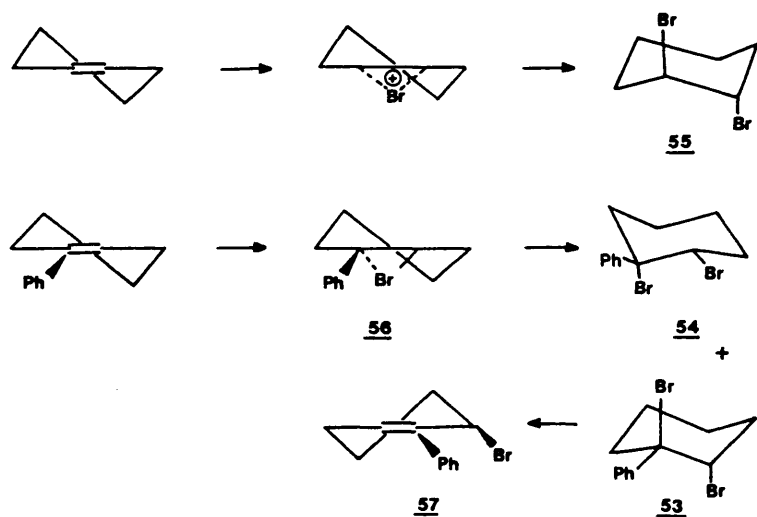


Fig. 3

La naturaleza de los intermedios de reacción depende, a su vez, en gran medida de la estructura del sustrato. Si bien la reacción de olefinas no conjugadas con reactivos fuente de halógeno positivo suele transcurrir a través de intermedios del tipo B; en presencia de sustituyentes capaces de dar lugar a conjugación con la carga positiva, se ha

postulado la existencia de intermedios asimétricos como C (fig. 3), que justifican la elevada regioselectividad encontrada experimentalmente⁴⁹. Así, en la adición de bromo a 1-fenilciclohexeno⁵⁰ se aísla una mezcla de los productos "trans", 53 y "cis", 54, lo que contrasta con el hecho de que la bromación del ciclohexeno transcurre de forma exclusivamente anti, para dar 55. Ello se ha explicado considerando que la formación de 55 transcurre a través de un ión bromonio cíclico, mientras que la presencia del grupo fenilo da lugar a la formación de un ión bromonio asimétrico, 56,



Esquema 14

que presenta un elevado carácter de catión bencílico, como se confirma por la gran facilidad con que C_6 pierde un protón en 53 para dar 57.

La orientación de las adiciones iniciadas por bromo positivo y completadas por un nucleófilo distinto del ión bromuro depende en gran medida de que se forme o no el ión bromonio cíclico como intermedio, y de la mayor o menor simetría de éste. En los compuestos cíclicos, el problema se complica por la intervención de factores conformacionales y estéricos, que a su vez pueden ser consonantes o disonantes.

La reacción de colest-5-enos 3 β -sustituidos con BrCl conduce preferentemente a los 5 α -bromo-6 β -cloroderivados (fig. 4), a pesar de que se ha comprobado que en el estado de transición, el carácter carbocatiónico está más desarrollado en C_5 que en C_6 ⁵⁰. De hecho, el ataque del nucleófilo

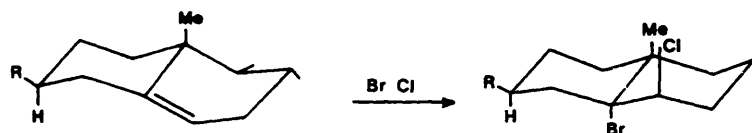
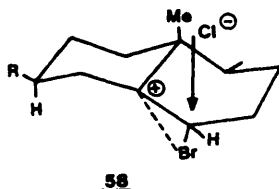


Fig. 4

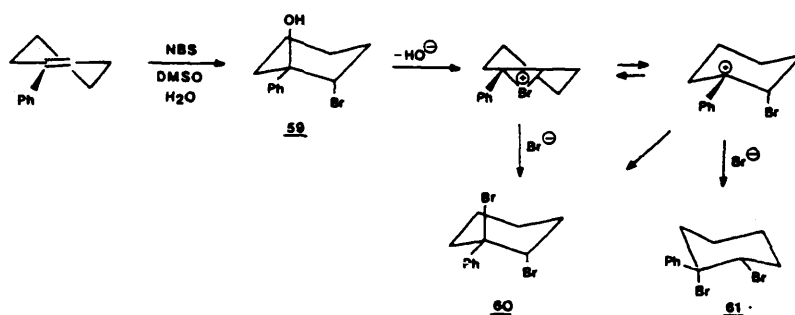
sobre el ión bromonio asimétrico 58 está más favorecido en C_6 , ya que el ataque alternativo en 58 se ve impedido por una mayor congestión estérica y por la resistencia a la

modificación conformacional del ciclo A. La importancia del factor estérico se comprueba en el hecho de que en la reac-



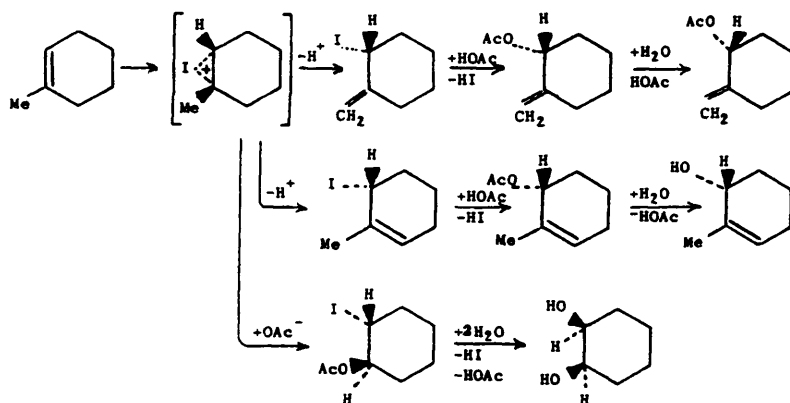
ción con BrCl se obtiene un pequeño porcentaje del aducto diecuatorial 58, 6a, por ataque electrófilo sobre la cara, seguido del nucleófilo en la posición 58, con inversión conformacional al ciclo A. En cambio, la reacción con Br₂ no da lugar al aducto diecuatorial, debido a que el mayor tamaño del ión bromuro hace inviable su unión a la congestionada posición 58.

El análisis de la distribución de productos en este tipo de reacciones se complica considerablemente al obtenerse de forma simultánea productos de sustitución y eliminación de los aductos inicialmente formados. En la reacción de 1-fenilciclohexeno con NBS en DMSO-agua para dar la bromhidrina 59, se aísla también una elevada proporción del derivado dibromado trans 60⁵⁰, que procede de una S_N interna debida a la asistencia anquimérica del átomo de bromo vecino (esquema 15)⁵². También se obtiene un pequeño porcentaje del isómero cis, 61, debido a que la presencia del grupo fenilo favorece la formación de un carbocatión abierto intermedio.



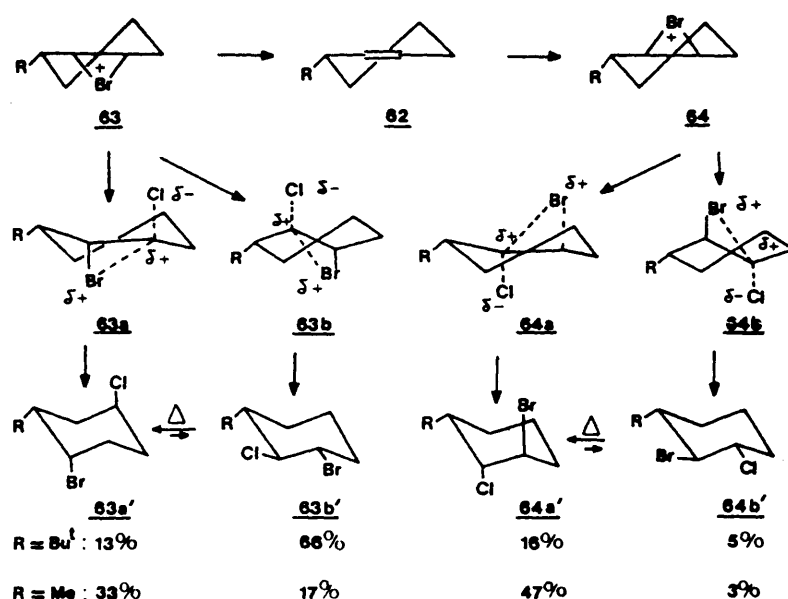
Esquema 15

Aún más compleja es la mezcla de productos obtenida por reacción del 1-metilciclohexeno con acetato de yodo en ácido acético acuoso (esquema 16⁵³).



Esquema 16

Uno de los aspectos más estudiados en la estereoquímica de las reacciones de adición electrófila se refiere a la consideración de los factores estéricos y electrónicos que surgen por la presencia de diferentes tipos de sustituyentes en el anillo de ciclohexeno, especialmente cuando éstos se encuentran en posición alílica. Un ejemplo especialmente ilustrativo corresponde al uso de 3-terc-butilciclohexeno como sustrato. El curso de la adición de una especie pseudohalógena puede ilustrarse tal y como se indica en el esquema 17⁵⁴ para la adición de cloruro de bromo. A partir de los iones bromonio cis y trans se forman los productos de reacción, donde 63a' y 64a' corresponden a ataques antiparalelos del nucleófilo, que implican estados de transición tipo silla, y 63b' y 64b' implican ataques paralelos vía estados de transición tipo bote. Los datos de distribución de productos muestran que el ataque del bromo positivo tiene lugar preferentemente en disposición anti respecto del sustituyente debido al fuerte efecto estérico del grupo terc-butilo (rel. anti/sin = 79/21). La regioselectividad del ataque nucleófilo sobre el intermedio trans 63 indica una fuerte preferencia por el ataque en C₁ (C₁/C₂ = 84/16), debido a que la interacción repulsiva entre el nucleófilo y el grupo terc-butilo incrementa la energía de 63a frente a 63b, de modo que se invierte la tendencia habitual al ataque antiparalelo en la apertura de iones epibromonio del ciclohe-



Esquema 17

xeno⁷⁸, y **63b'** es el producto mayoritario. El ataque nucleófilo sobre el intermedio cis **64** tiene lugar también preferentemente en C₁ para dar **64a'**, ya que aquí no existe el efecto estérico del tercbutilo y sí predominan los efectos estereoelectrónicos que favorecen el estado de transición tipo silla **64a**, frente al tipo bote **64b**. Esta interpretación de la etapa nucleófila se confirma al considerar la muy similar distribución de productos en la apertura de los epóxidos **65** y **66** con HCl⁵⁵ (fig. 5), de acuerdo con la idea de que la apertura de epóxidos puede considerarse un modelo adecuado para la etapa nucleófila de la adición de especiesseudohalogénicas a los alquenos correspondientes.

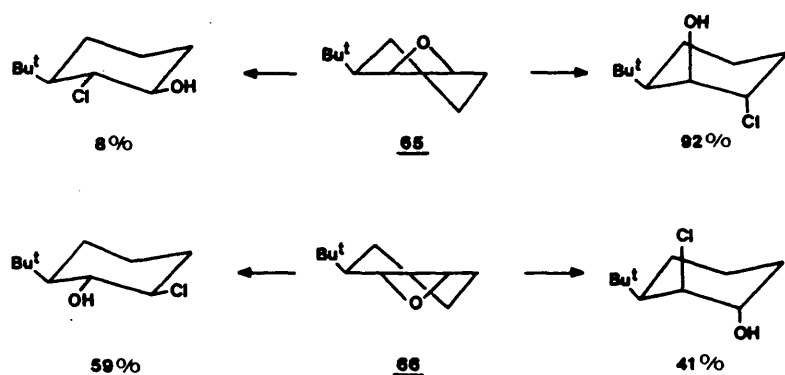
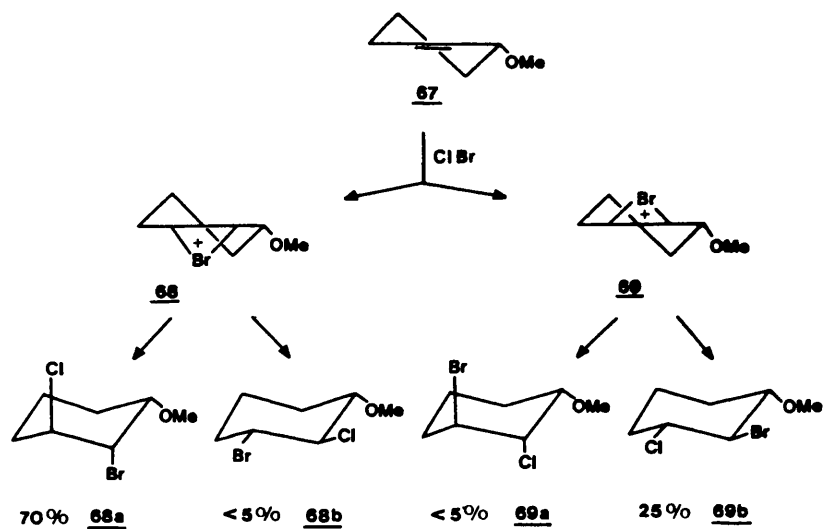


Fig. 5

Al sustituir el grupo tercbutilo en C_3 por metilo, la distribución de productos es la que se indica en el esquema 17. La disminución del efecto estérico hace que no haya discriminación en la formación del ión epibromonio (rel. anti/sin = 50/50). Por el mismo motivo, el ataque nucleófilo sobre el intermedio trans tiene lugar preferentemente en C_2 , mientras que el ataque sobre el intermedio cis sigue siendo predominante en C_1 . Al disminuir los requerimientos estéricos, la tendencia al ataque antiparalelo a través de un estado de transición tipo silla es la que dirige en ambos casos la regioselectividad de la etapa nucleófila⁵⁶. En cambio, la bromación del 3-bromociclohexeno conduce a resultados similares a los obtenidos con un grupo tercbutilo⁵⁷; en este caso, la importancia del factor esté-

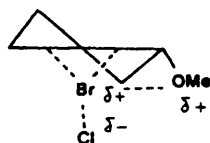
rico (rel. anti/sin = 80/20) se ve probablemente incrementado por la tendencia del átomo de bromo a adoptar una orientación axial en el anillo de ciclohexeno⁵⁸, y el ataque preferente en C₁ se favorece, además, por el efecto atractor de electrones del sustituyente en C₃.

Los datos anteriores indican que los grupos alquilo en posición 3 ejercen fundamentalmente un efecto de tipo estérico, tanto en la etapa nucleófila como en la electrófila. La presencia de sustituyentes polares puede influir de forma diferente sobre la regio- y estereoselectividad. Las distribuciones de productos encontrada en la adición de especies pseudohalogénicas a 2-ciclohexen-1-ol y a 3-metoxiciclohexeno se ha interpretado como la conjunción de un efecto directivo sin, que opera en la etapa electrófila, con otro inductivo en la nucleófila^{59,60}. El esquema 18 muestra la distribución de productos, obtenida en la adición de cloruro de bromo a 3-metoxiciclohexeno⁵⁹. El fuerte predominio de la adición sin para dar el ión epibromonio 68 parece deberse a una coordinación del reactivo con el oxígeno del sustituyente, con un estado de transición del tipo 70. La gran preferencia por el ataque nucleófilo en C₁, incluso en oposición al proceso conformacionalmente más favorecido en el caso de 69b, se debería al fuerte efecto atractor de electrones del grupo metoxilo.



Esquema 18

Por lo que al grupo hidroxilo se refiere, los datos de adición de diversos reactivos fuente de halógeno positivo indican la formación regio- y estereoespecífica de un único producto de reacción, con la estructura 71⁶⁰, que implica un ión halonio cis respecto del -OH. La explicación sería la misma que la dada para la formación mayoritaria de 68a en el caso anterior.

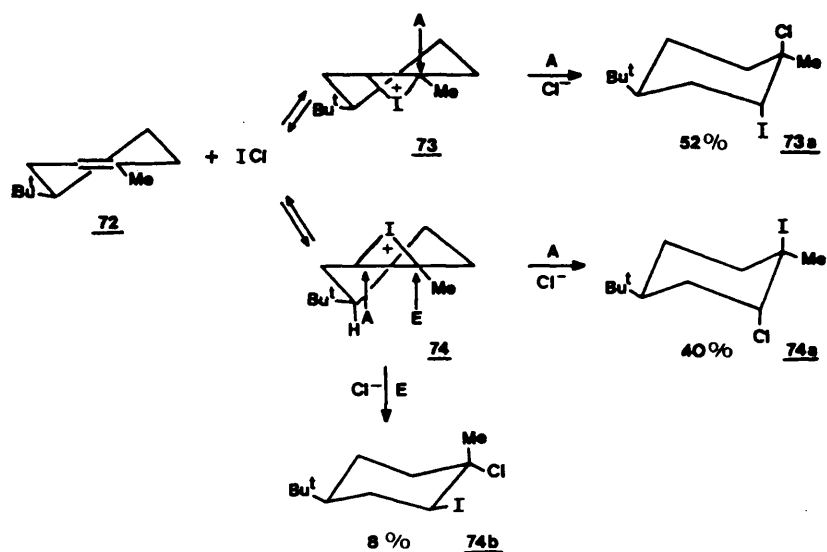


70



71

La sustitución simultánea en dos o más posiciones del ciclo, puede dar lugar a competencia entre efectos contrapuestos. Es el caso de la adición de ICl a 1-metil-4-tercbutilciclohexeno (esquema 19)⁶¹. Aquí no hay impedimento estérico apreciable con el grupo butilo terciario, y los iones diastereoisómeros 73 y 74 se forman en proporciones similares (anti/sin = 52/48). El ataque nucleófilo en C_1 está muy favorecido en 73, por ser antiparalelo y por el efecto inductivo del metilo, y el ataque en C_2 no se produce. En 74, el ataque en C_1 es paralelo, pero a pesar de ello se produce en menos extensión, debido al efecto inductivo en C_1 y a un cierto impedimento estérico en el ataque en C_2 , ya que H_4 está muy próximo por la distorsión que introduce el grupo tercbutilo. Aún así, los factores conformacionales predominan sobre los electrónicos y estéricos, que en este caso no son excesivamente condicionantes.

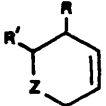
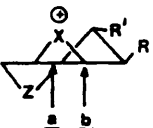
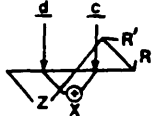


Esquema 19

Los datos anteriores pueden resumirse considerando que, en las reacciones de adición electrófila a derivados de ciclohexeno, la estereoselectividad viene controlada durante una etapa electrófila determinante de la velocidad, y la regioselectividad durante la etapa nucleófila subsiguiente. En ausencia de interacciones específicas entre los sustituyentes del sustrato y el electrófilo, este mecanismo conduce a distribuciones de productos genéricamente predecibles a partir de la estereoselectividad de la epoxidación del sustrato y la regioselectividad de las reacciones de apertura de los epóxidos diastereoisómeros resultantes. Sin embargo, para racionalizar numerosos resultados recogidos por diversos auto-

res^{54,62-67}, se ha considerado que, en ciertos casos, se produce un cambio en la etapa determinante de la velocidad, de tal modo que tanto la regio- como la estereoselectividad de la reacción vienen controladas por factores estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos que operan en una etapa nucleófila determinante de la velocidad y de los productos de adición, con lo que la distribución de productos puede predecirse genéricamente a partir de las reactividades relativas de los epóxidos diastereómeros del sustrato. Este último mecanismo parece ser operativo en la adición electrófila de N-bromoamidas, complejos amina-halógeno o acetato mercurico.

En el esquema 20 se indican los resultados obtenidos en la reacción de adición de N-bromoamidas en medio acuoso a 3-metil-ciclohexeno, 3-tercbutilciclohexeno y 2-tercbutil-3,6-dihidro-2H-pirano y, como término de comparación, los referentes a la epoxidación de los mismos sustratos y posterior apertura de los epóxidos con HBr.

R	R'	Z	Reactivo	Ataque electrófilo (sin:anti)	Ataque nucleófilo	
					a:b	c:d
Me	H	CH ₂	NBS/H ₂ O	82:18	94:6	61:39
"	"	"	a)RCO ₃ H, b)HBr	48:52	90:10	64:36
t-Bu	"	"	NBS/H ₂ O	82:18	95:5	17:83
"	"	"	a)RCO ₃ H, b)HBr	45:55	94:6	100:0
H	t-Bu	O	NBA/H ₂ O	90:10	100:0	98:2
"	"	"	a)RCO ₃ H, b)HBr	45:55	94:6	100:0

Esquema 20

Los resultados obtenidos en la formación de bromhidrinas vía epoxidación son paralelos a los comentados previamente en la adición de otras especies pseudohalogénicas (esquema 17). En cambio, el empleo de N-bromoamidas como fuente de bromo electrófilo cambia completamente la relación del ataque sin/anti, pasando el primero a ser claramente predominante, de forma independiente del tamaño o la posición del sustituyente. Esta preferencia no es explicable en función de efectos estéricos o electrónicos del sustituyente en la etapa electrófila, y sí considerando que la formación de los iones epibromonio es un proceso reversible y no determinante de la velocidad, en el que el intermedio cis es más reactivo que el trans⁶⁴⁻⁶⁶. Esta mayor reactividad ha sido explicada en función de la geometría de los intermedios trans⁶⁶ (fig. 6) y comprobada mediante el estudio cinético y termodinámico de la apertura de los epóxidos relacionados⁶⁵. La regioselectividad de la etapa nucleófila sigue las mismas pautas que la apertura de los epóxidos, y los intermedios cis exhiben la esperada tendencia a la apertura antiparalela, de acuerdo con la preferencia estereoelectrónica y la ausencia de impedimento estérico en el ataque a (o c en el caso de los derivados de pirano), mientras que en los iones epibromonio trans la regioselectividad depende de la naturaleza y posición del sustituyente. Si éste es metilo, predomina el ataque antiparalelo c, pero no es así con un grupo tercbutilo en posición alílica, debido al impedimento estérico⁶⁶. De la introducción de un átomo de oxígeno en el ciclo se deduce que los efectos conformacionales predominan

claramente sobre el inductivo debido al heteroátomo⁶⁵, como puede comprobarse en el esquema 20.

El cambio en el mecanismo de las reacciones de N-haloamidas se ha justificado considerando que los intermedios de reacción son especies con la estructura representada en la figura 6, donde el halógeno está simultáneamente unido al sustrato y al nucleófilo. Este tipo de intermedios se forman más rápidamente y son menos reactivos que los propios iones bromonio, con lo que experimentan un ataque nucleófilo lento y determinante de la velocidad. Su existencia se ha demostrado mediante el estudio de las nucleofilias de DMSO y metanol en reacciones de bromación con N-haloamidas en ambos

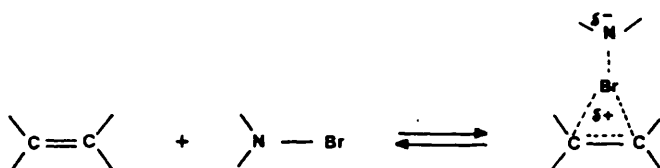
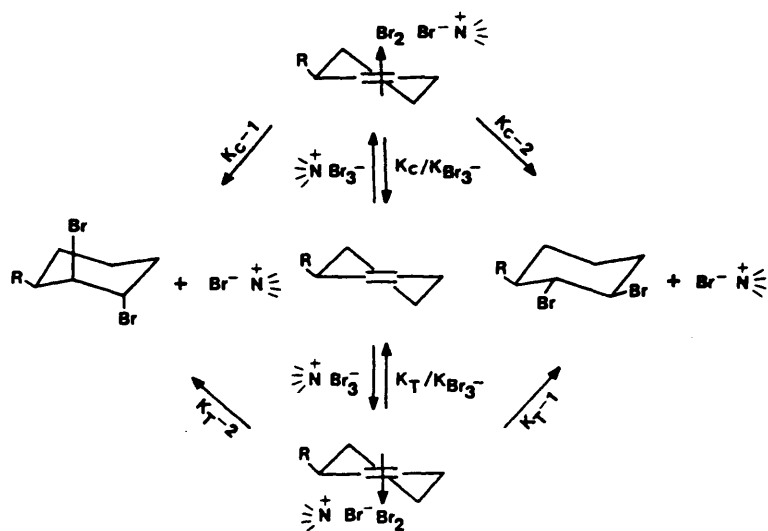


Fig. 6

disolventes⁶⁸.

Se han hecho considerables esfuerzos para demostrar mediante estudios cinéticos la reversibilidad de la formación de los intermedios de reacción y el carácter determinante de la velocidad de la etapa nucleófila en determinadas reacciones de adición. Los resultados obtenidos para la bromación con iones tribromuro de ciclohexanos 3-alkilsustituidos demuestran que la reacción transcurre como se indica en el esquema 21, donde la distribución de dibromuros viene dada exclusivamente por los valores relativos de los produc-

tos $K_C k_{C-1}$, $K_C k_{C-2}$, $K_T k_{T-1}$ y $K_T k_{T-2}$, siendo $K_C k_{C-1}$ mucho mayor que los demás, de acuerdo con los factores conformationales y estéricos operantes, que ya han sido objeto de comentario en páginas anteriores⁶⁹.

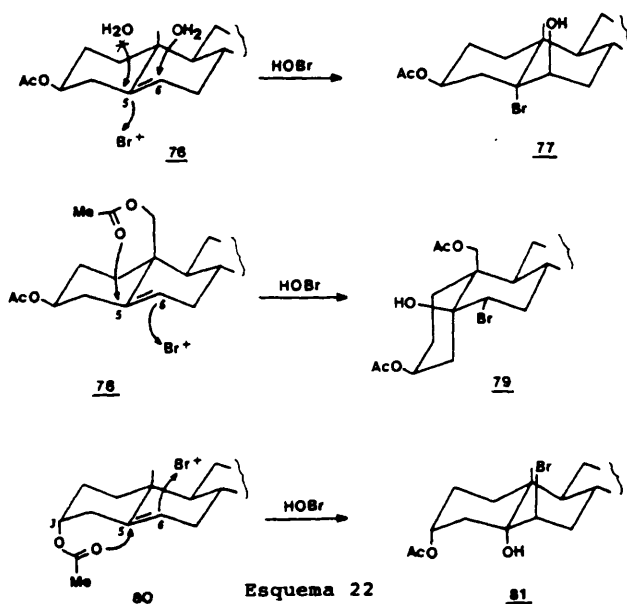


Esquema 21

Aunque en este caso la adición electrófila transcurre a través de los complejos de transferencia de carga indicados en el esquema, posteriores estudios cinéticos en las adiciones a estilbenos⁷⁰ y dibenzoazepinas⁷¹ han aportado pruebas de que este mecanismo se produce también cuando los intermedios de reacción son iones epibromonio clásicos.

Un aspecto poco estudiado hasta la fecha es el que se refiere a la introducción en sistemas ciclohexénicos de grupos vecinos capaces de controlar el curso de la adición

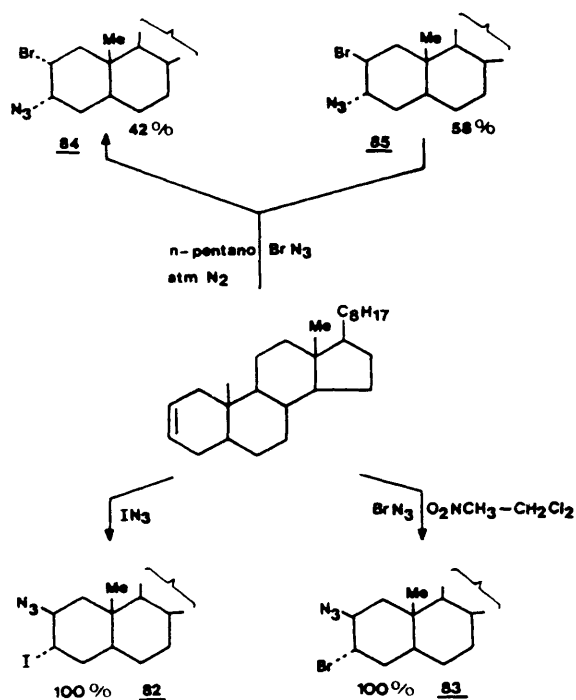
electrófila. Los grupos vecinos pueden modificar de forma espectacular tanto la regio- como la estereoselectividad. Así, la adición de ácido hipobromoso al acetato de colestero 76 implica un ataque nucleófilo en C₆ para dar lugar a la bromhidrina diaxial 77 debido al predominio de los factores estereoelectrónicos sobre la regla de Markownikoff; pero el 19-acetato 78 conduce a la bromhidrina diecuatorial 79, procedente de un ataque Markownikoff en C₅ sobre el ión bromonio 5 α ,6 α , debido al oxígeno carbonílico del acetoxilo en C₁₉⁷² según una participación. Por otra parte, el 3-acetoxi-colest-5-eno 80 reacciona con el electrófilo desde el lado β , y el ión bromonio 5 β ,6 β , es atacado en C₅ por el grupo acetoxilo para dar 81⁶⁷ (esquema 22).



Dentro del grupo de los reactivos pseudohalogénicos, las haloazidas han sido siempre objeto de un tratamiento especial. La adición electrófila de haloazidas a dobles enlaces constituye un método altamente regio- y estereoselectivo para la formación de haloazidas vecinales⁷³, que a su vez son materiales de partida para la preparación de vinilazidas, aminas, amino-cetonas, azirinas, aziridinas y diversos tipos de heterociclos nitrogenados⁷⁴. La adición de haloazidas a dobles enlaces se ha utilizado también ampliamente para la modificación de la actividad biológica (fundamentalmente en quimioterapia del cáncer) en sistemas poliénicos⁷⁵ y en estructuras esteroidicas^{76,77}.

La regio- y estereoselectividad de las adiciones de haloazidas a dobles enlaces en compuestos cíclicos varían en función de la naturaleza del halógeno. La baja electronegatividad del yodo hace que las adiciones de IN_3 transcurran siempre según un mecanismo de tipo iónico, mientras que con ClN_3 el proceso es radicalico, y con BrN_3 el tipo de mecanismo depende de la polaridad del disolvente^{78,79}. Así, la reacción del 2-colesteno con IN_3 es regio- y estereoespecífica (esquema 23), dando lugar al 28-azido-3 α -yododerivado 82, vía ataque electrófilo por el lado α de la molécula, estéricamente menos impedido⁷⁹. El ataque del ión azido en C_3 tendría lugar a través de un estado de transición tipo bote, por lo que el control estereoelectrónico favorece el ataque axial en C_2 para dar exclusivamente 82⁷⁹. De forma análoga, la reacción con BrN_3 en nitrometano-diclorometano conduce al derivado transdiaxial 83 como único producto. En

cambio, en disolución de n-pentano y bajo atmósfera de nitrógeno, se aísla una mezcla de los estereoisómeros 84 y 85, procedentes de una adición radicalica no estereoespecífica⁷⁶. La influencia del disolvente es fundamental, y el empleo de disolventes polares parece ser suficiente para inhibir totalmente el mecanismo vía radicales libres.



Esquema 23

Los resultados indicados más arriba para el mecanismo iónico son acordes con la intervención de un ión halonio

cíclico que da lugar a productos de adición trans, y así se ha comprobado para diversos tipos de olefinas cíclicas^{73,79,80,81}. De hecho, el ión yodonio así formado debe ser relativamente estable ya que, incluso cuando existe la posibilidad de la formación de un catión bencílico, los productos de reacción siguen siendo los correspondientes al ión yodonio cíclico⁷⁹. En cambio, el ión bromonio es ligeramente menos estable, y ello hace que, en general, las reacciones con BrN_3 sean menos regioselectivas que las llevadas a cabo con IN_3 ⁷³, y que si bien el ión bromonio es estable cuando está flanqueado por grupos alquilo, un fenilo es suficiente para dar lugar a un equilibrio con el carbocatión abierto (fig. 7).

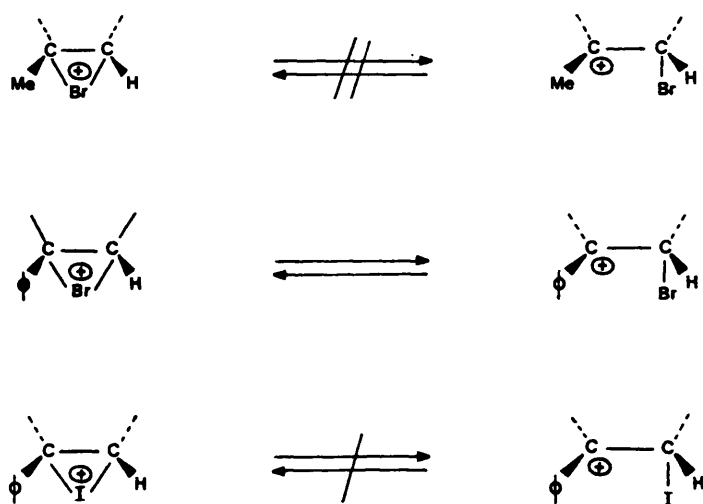
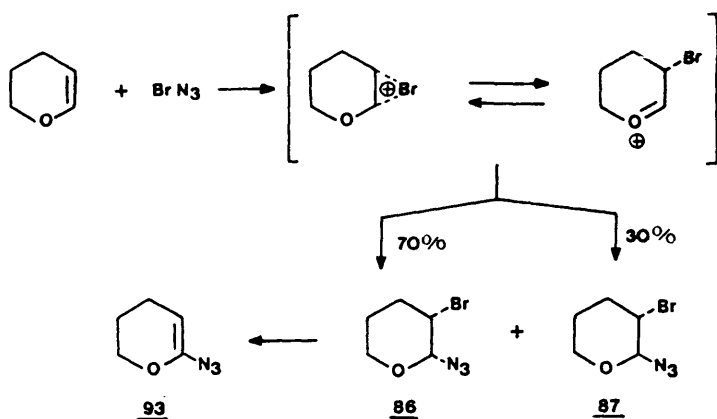


Fig. 7

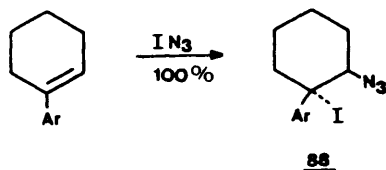
En sistemas heterocíclicos, la presencia del hetero-átomo dirige la regioselectividad del proceso. La adición de BrN_3 a dihidropirano conduce a la formación exclusiva de los 2-azido-3-bromo derivados 86 y 87 (esquema 24).



Esquema 24

La importancia de los factores estéricos en el control de la regioselectividad de las adiciones de haloazidas es considerable. Es bien conocido el hecho de que el ión azido ataca preferentemente al átomo de carbono menos sustituido en epóxidos asimétricos, de acuerdo con el predominio de los efectos estéricos primarios sobre los electrónicos en reacciones $\text{S}_{\text{N}}2$ ⁷². Dado el carácter estable de los iones yodonio, cabe esperar un comportamiento similar. En efecto, la

reacción de 1-arilciclohexenos con IN_3 conduce de forma regioespecífica a los 1-aril-2-azido-1-yodociclohexanos 88, indicando un claro predominio del factor estérico⁸⁴. Inversiones similares de la regioselectividad se han encontrado en presencia de grupos tercbutilo o isopropilo⁸⁵.



El análisis de la distribución de los productos en las reacciones de adición de haloazidas se ve dificultado, incluso en mayor medida que con otras especies pseudohalogénicas, por la formación de productos colaterales de eliminación y/o sustitución. La eliminación de HI ó HBr está especialmente favorecida. Aunque en alquenos alifáticos predomina habitualmente la formación de vinilazidas, en compuestos cíclicos se obtienen exclusivamente alilazidas (fig. 7a), ya que la preferencia estereoelectrónica por la eliminación anti es mayor que el efecto electrónico del grupo azido⁸⁵. Solamente en casos como la yodoazida del ciclooctano, 89, donde es posible la eliminación anti para dar una trans-vinilazida, se obtiene ésta con buen rendimiento⁸⁶. La eliminación estereoespecíficamente anti de HBr se muestra en las bromoazidas heterocíclicas 86 y 87, donde 86 da la vinilazida 93 con gran facilidad, mientras que 87 no da lugar a ningún

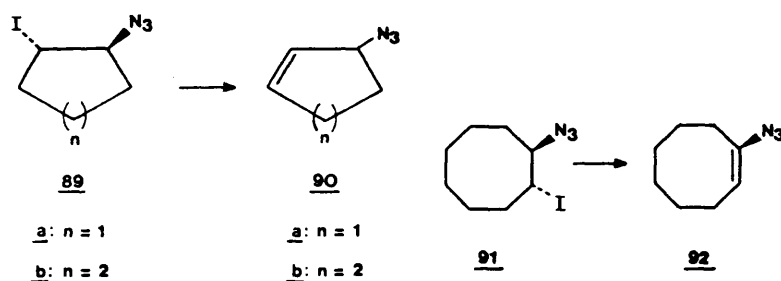
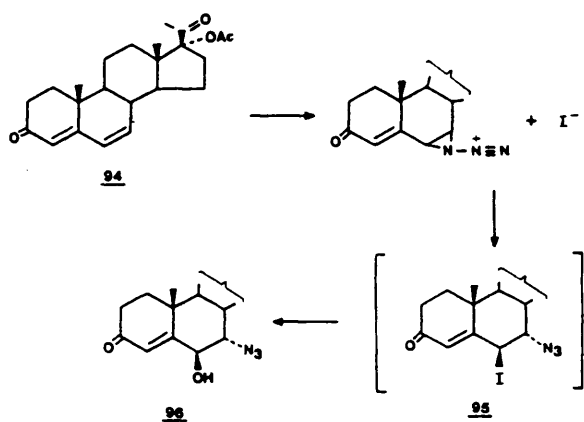


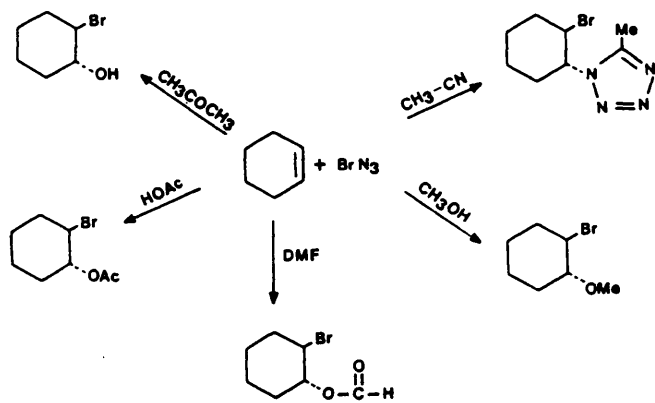
Fig. 7a

producto de deshidrohalogenación⁷². En la misma mezcla de reacción pueden encontrarse productos de adición al nuevo doble enlace formado en la eliminación de HX. En la adición de IN_3 a isofilocladeno se aísla, junto con las yodoazidas y la alilazida un diazido yodo derivado⁸⁷.

También es frecuente la formación de hidroxiazidas, donde el grupo hidroxilo presenta la misma orientación que el átomo de halógeno en la haloazida a la que acompaña. La reacción de 17 α -acetoxi-6,7-deshidroprogesterona, 94, con IN_3 conduce inicialmente a la formación del 7 α -azido-6 β -yodo derivado, 95, que no puede aislarse, ya que se transforma rápidamente en 17 α -acetoxi-7 α -azido-6 β -hidroxi-3,20-dioxo-pregno-4-eno, 96⁸¹, a través de un ión 6 α ,7 α -azidonio, procedente de eliminación del ión yoduro, favorecida por la ayuda anquímica del grupo azido vecino⁸⁸ (esquema 25).



Un último aspecto a considerar en las reacciones de adición electrófila de haloazidas, es el de la intervención del disolvente en el proceso de adición, cuyo alcance se resume para la reacción de ciclohexeno con azida de bromo en el esquema 26⁸⁹.



3. D I S C U S I O N D E R E S U L T A D O S

Los antecedentes expuestos en el apartado anterior sobre la síntesis de estructuras diazatetracíclicas referibles a sistemas antraciclínónicos permiten comprobar que se han ensayado una gran cantidad de transformaciones, tanto sobre la parte aromática como sobre el ciclo de tetrahidropiridazina terminal. Ello ha conducido a la obtención de una amplia gama de derivados, algunos de los cuales han mostrado una incipiente inhibición del crecimiento celular en ensayos realizados sobre células Hela⁹⁸.

Si bien las transformaciones en el ciclo A se han realizado fundamentalmente mediante reacciones de adición electrófila al doble enlace formado en la cicloadición, no se ha llevado a cabo hasta el momento un estudio sistemático sobre la regio- y estereoquímica de estas reacciones de adición, que permita planificar la síntesis de derivados en los que los sustituyentes introducidos en el ciclo se encuentren en posiciones y orientaciones adecuadas para favorecer la actividad biológica. Tampoco se ha comprobado qué tipo de sustitución es capaz de potenciar esa actividad en mayor medida.

Por ello, en este trabajo hemos considerado conveniente sintetizar una serie de aductos mono- y disustituídos en las diferentes posiciones del ciclo A, con el fin de ana-

lizar comparativamente la regio- y estereoselectividad de la adición electrófila de especies pseudohalogénicas, evaluando de forma cualitativa la influencia de factores tales como la posición de los sustituyentes en el ciclo, la disposición del doble enlace respecto de los nitrógenos amídicos y la naturaleza de la parte nucleófila del reactivo atacante. Ello permite, al mismo tiempo, disponer de un extenso grupo de derivados con variaciones estructurales sistemáticas sobre los que realizar medidas de actividad biológica que permitan seleccionar el tipo de sustitución más adecuado.

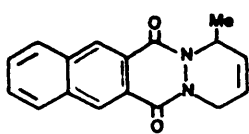
3.1 Síntesis y estereoquímica de sustratos derivados de 6;13-dioxobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina

3.1.1 Síntesis de aductos de cicloadición mono- y dimetil-sustituidos

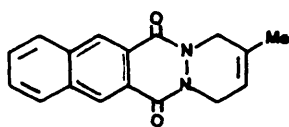
En páginas anteriores ha quedado de manifiesto que los efectos estéricos, electrónicos y conformacionales originados por la presencia de sustituyentes en las reacciones de adición electrófila al ciclohexeno y sistemas relacionados, pueden racionalizarse en función de las distribuciones de productos obtenidos, y que los resultados varían espectacularmente según la disposición de los sustituyentes respecto del doble enlace.

Parece, pues, conveniente abordar el problema partiendo de sustratos en los que un mismo sustituyente ocupe

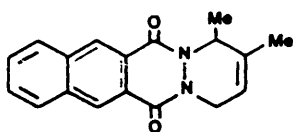
el mayor número posible de disposiciones diferentes. Con esta idea, se decidió utilizar como compuestos de partida la serie de compuestos 5,14-diazatetracíclicos mono- y dimetil-sustituídos 12b-c, 97-101. En 12b, el metilo en C_2 permite evaluar de forma exclusiva la influencia del efecto inductivo del sustituyente, mientras que la sustitución en C_1 de 97 introduce un factor estérico que debe dar lugar a la formación de dos iones halonio diastereómeros en la adición electrófila¹⁶. En la serie dimetil sustituida, este factor estérico se combina con los inductivos, que actúan de manera opuesta en 98 y en 99, o bien se ve incrementado con la disustitución "cis" en C_1 y C_4 de 100. El aducto 2,3-dimetil-sustituído 12c no presenta especial interés en la consideración de este tipo de efectos, pero fue necesario preparar sus productos de adición electrófila como elementos de referencia en la caracterización espectroscópica de los correspondientes a los demás sustratos. Finalmente, se decidió preparar también el aducto cis-1-hidroximetil-4-metil sustituido 101, ya que la presencia del grupo hidroximetilo, manteniéndose la disposición cis de los sustituyentes de 100, aporta un factor de diferenciación entre las posiciones 1 y 4, de modo que el carácter polar del sustituyente en C_1 puede verse reflejado en modificaciones en la distribución de productos.



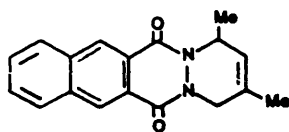
97



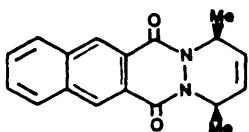
12b



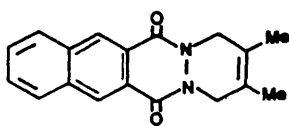
98



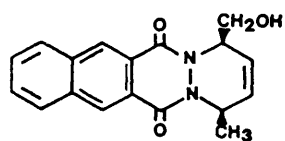
99



100

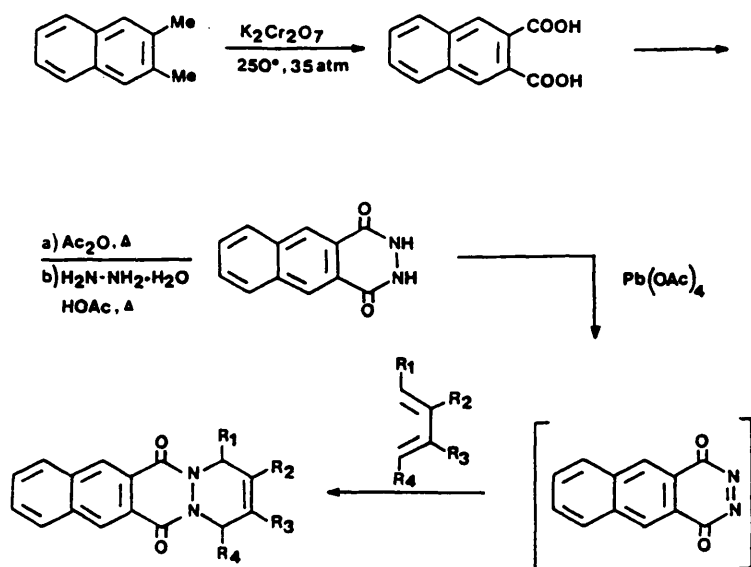


12c



101

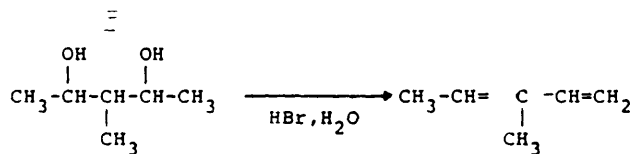
La síntesis de todos estos compuestos de partida se ha llevado a cabo siguiendo la secuencia de reacciones que se indica en el esquema 27.



Esquema 27

La hidrazida benzo[g]ftálica se ha obtenido según el método descrito por Drew y Garwood ⁹¹, mediante oxidación de 2,3-dimetilnaftaleno a ácido 2,3-naftalendicarboxílico con dicromato potásico acuoso a 250°C y 35 atm., y posterior deshidratación de éste por calefacción en Ac_2O para dar el anhídrido, que se transforma en la hidrazida por calefacción con hidrato de hidrazina en ácido acético glacial. La posterior oxidación de ésta con tetraacetato de plomo en solución de diclorometano a temperatura ambiente conduce a la forma-

ción de 1,4-dioxobenzo[g]ftalazina que, debido a su inestabilidad, se hace reaccionar "in situ" con el sistema diénico para dar lugar a los compuestos diazatetracíclicos deseados. De esta forma, y por reacción de la diazaquinona con 1,3-pentadieno, 2-metil-1,3-butadieno, 3-metil-1,3-pentadieno, (E)-2-metil-1,3-pentadieno, (E,E)-2,4-hexadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno y (E,E)-2,4-hexadien-1-ol, se han obtenido los aductos de cicloadición 12b,c, 97-101 con rendimientos que oscilan entre el 45 y el 70%. Los compuestos 12b,c, y 97 habían sido descritos previamente^{20,21}, mientras que todos los restantes se han obtenido por primera vez para la realización de este trabajo. Como era de esperar, en la reacción de la hidrazida con dienos 1,4-disustituídos para dar 100 y 101 se conserva la estereoquímica del dieno, formándose los aductos 1,4-cis-disustituídos, como se comprueba por difracción de rayos X (véase más adelante). Todos los dienos utilizados son productos comerciales, excepto el 3-metil-1,3-pentadieno, que se ha preparado por deshidratación de 3-metil-2,4-pentanodiol con ácido bromhídrico acuoso⁹², con un rendimiento del 47%:



La estructura de los compuestos obtenidos por reacción de la diazaquinona con los diferentes dienos se ha determinado a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos.

Así, en los espectros de IR se observa en todos los casos la presencia de una banda de absorción carbonílica en el intervalo $1640\text{-}1655\text{ cm}^{-1}$ y otra atribuible al doble enlace C=C entre $1610\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$, ambos valores característicos de aductos diazaquinónicos. En el hidroxiderivado 101 aparece una banda a 3140 cm^{-1} debida a la tensión del enlace O-H.

Los desplazamientos químicos obtenidos en los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se resumen en las tablas 1 y 3. En ellos se recogen solamente los valores más significativos para la identificación estructural de los aductos, que corresponden a los protones o átomos de carbono del ciclo de tetrahidropiridazina creado en la cicloadición, aunque la relación completa para cada compuesto puede encontrarse en la parte experimental. En las tablas se incluyen también, como elemento de comparación, los datos correspondientes a los aductos anteriormente descritos.

Los espectros de ^1H -RMN indican que se trata de los productos de cicloadición esperados. Los compuestos 1,2- y 1,3-dimetilsustituídos muestran la presencia de un protón metínico acoplado con un grupo metilo a campo muy bajo (5.40 y 5.50 ppm), debido al efecto desapantallante del grupo carbonilo vecino y a su posición contigua a un átomo de nitrógeno, y de un grupo metileno, en el que los dos protones,

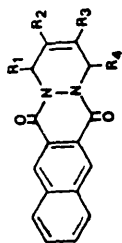


TABLA 1.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN DEL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
EN LOS PRODUCTOS DE CICLOADICION (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_1	R_2	R_3	R_4	R_1	CH- R_1	R_2	R_3	R_4	CH- R_4
<u>97</u>	Me	H	H	H	1.35 (d)	5.49 (m)	6.09 (m)	6.09 (m)	4.30 (dm)	5.08 (dm)
<u>12b</u>	H	Me	H	H	4.50 (sa)		1.95 (sa)	5.80 (m)		4.60 (m)
<u>98</u>	Me	Me	H	H	1.35 (d)	5.40 (m)	1.85 (c)	5.65 (m)	4.40 (m)	4.84 (m)
<u>99</u>	Me	H	Me	H	1.25 (d)	5.50 (m)	5.72 (m)	1.82 (sa)	4.15 (d)	4.89 (d)
<u>100</u>	Me	H	H	Me	1.57 (d)	5.40 (o)	6.05 (dd)		1.57 (d)	5.40 (o)
<u>12c</u>	H	Me	Me	H	4.55 (s)		1.85 (s)			4.55 (s)
<u>101</u>	CH_2OH	H	H	Me	4.05 (m)	5.45 (m)	6.20 (m)	6.15 (m)	1.60 (d)	5.50 (c)
<u>102</u>	H	Et	H	H	4.49 (sa)		1.22 (t)	6.11 (m)		4.49 (sa)
							1.9-2.0 (c)			
<u>103</u>	CH_2OAc	H	H	Me	4.48 (m)	5.70 (dd)	6.15 (m)	6.10 (m)	1.65 (d)	5.40 (m)

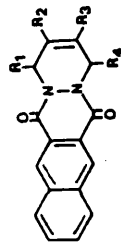


TABLA 2.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
 DE LOS PRODUCTOS DE CICLOADICION (H_2)

Compuesto	R_1	R_2	R_3	R_4	$\text{J}_{\text{H}_1\text{R}_1}$	$\text{J}_{\text{H}_1\text{R}_2}$	$\text{J}_{\text{R}_3\text{H}_4}$	$\text{J}_{\text{H}_4\text{R}_4}$	$\text{J}_{\text{R}_3\text{R}_4}$	$\text{J}_{\text{H}_1\text{R}_3}$	Otros
<u>97</u>	Me	H	H	H	6.0	--	2.5	16.0	2.5	0.6	$\text{J}_{\text{H}_1\text{R}_4} = 1.8$
<u>98</u>	Me	Me	H	H	6.2	--	1.8	14.0	2.0	1.3	$\text{J}_{\text{R}_2\text{R}_4} = 1.4$
<u>99</u>	Me	H	Me	H	6.7	4.2	--	17.5	--	0.9	--
<u>100</u>	Me	H	H	Me	6.5	3.2	3.2	6.5	--	--	--
<u>101</u>	CH_2OH	H	H	Me	4.5	3.5	4.8	6.2	--	--	$\text{J}_{\text{R}_1\text{R}_2} = 1.5$
<u>103</u>	CH_2OAc	H	H	Me	--	5.1	4.8	6.5	--	--	--

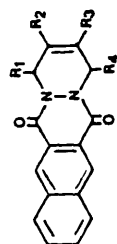


TABLA 3.- DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ^{13}C -RMN DEL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE
LOS PRODUCTOS DE CICLOADICION (escala δ , ppm, CDCl_3)

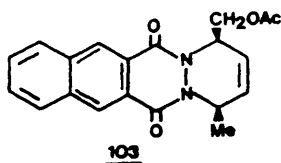
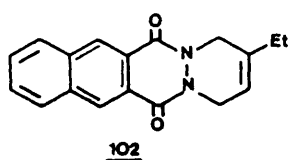
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	R ₁ y/o R ₄	R ₂ y/o R ₃
<u>97</u>	Me	H	H	H	50.03	124.51	124.00	44.93	18.29	--
<u>12b</u>	H	Me	H	H	47.70	134.60	114.90	44.40	--	20.00
<u>98</u>	Me	Me	H	H	53.48	134.46	114.82	45.29	17.23	20.13
<u>99</u>	Me	H	Me	H	50.55	121.34	125.04	48.62	18.94	19.93
<u>100</u>	Me	H	H	Me	50.12	124.25	124.25	50.12	21.17	--
<u>12c</u>	H	Me	Me	H	48.30	121.40	121.40	48.30	--	15.80
<u>101</u>	CH ₂ OH	H	H	Me	58.67	121.99	121.99	50.08	66.74 (R ₁) (21.10 (R ₄))	--

con constantes de acoplamiento geminal de 14.0 y 17.5 Hz, aparecen claramente diferenciados ($\Delta\delta = 0.42$ y 0.74 ppm, respectivamente), ya que el que presenta una orientación pseudoecuatorial se ve más directamente afectado por el cono de desapantallamiento del grupo carbonilo vecino, lo que hace que se encuentre desplazado a campo más bajo³². Se observa la existencia de complejos acoplamientos a larga distancia entre estos protones y el resto de los existentes en el ciclo A (tabla 2). Finalmente, uno de los dos grupos metilo presentes en el espectro está unido a un carbono saturado ($\delta = 1.35$ y 1.25 ppm). Los datos de ^{13}C -RMN para ambos aductos confirman esta asignación, comprobándose la presencia de un carbono metínico (doblete en off resonance) a 53.48 y 48.62 ppm y un metilénico (tripleto) a 45.29 y 50.55 ppm, desplazamientos químicos acordes con los que se obtienen por aplicación de las reglas de Shoolery, e indicativos de que se trata del producto de cicloadición.

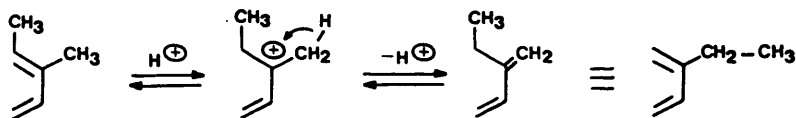
Por lo que se refiere a los aductos 1,4-disustituídos 100 y 101, en el espectro ^1H -RMN del compuesto 1,4-dimetil sustituido se observa la aparición de los dos protones metínicos como totalmente equivalentes a 5.40 ppm, acoplados con los etilénicos contiguos y con los grupos metilo, que se muestran como un único doblete a 1.57 ppm. La existencia de estos dos grupos metino se ve corroborada en el espectro ^{13}C -RMN (50.12 ppm, doblete en off resonance, una única señal). Esta simetría desaparece en el aducto 1-hidroximetil-4-metil sustituido, en cuyo espectro de protón aparecen dos multipletes asignables a H_1 y H_4 a 5.45 y 5.50 ppm, respec-

tivamente acoplados con los grupos metileno y metilo, centrados a 4.05 y 1.60 ppm. En el espectro de ^{13}C , C_1 y C_4 se encuentran como sendos dobletes a 58.67 y 50.08 ppm y el metileno en C_1 como un triplete a 66.74 ppm, de acuerdo con lo esperable.

En todas las reacciones llevadas a cabo se obtuvo, junto con el aducto previamente señalado, una cantidad apreciable de hidrazida polimerizada. En dos casos se ha identificado también la presencia de un producto minoritario de cicloadición. Así, en la reacción de la 1,4-dioxobenzo[g]ftalazina con 3-metil-1,3-pentadieno se aísla con un 10% de rendimiento un compuesto cuya estructura corresponde a la del aducto 2-etil sustituido 102. Así se infiere de sus datos espectroscópicos. En el espectro IR las bandas a 1650 y 1630 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de tensión de $\text{C}=\text{O}$ y $\text{C}=\text{C}$ características de aducto de cicloadición. En el espectro ^1H -RMN se observa la existencia de un grupo etilo (triplete a 1.22 ppm acoplado con cuadruplete a 1.9-2.0 ppm) y de un singlete ancho que integra para cuatro protones a 4.49 ppm) junto con un multiplete asignable a un protón etilénico a 6.11 ppm, datos estos últimos que coinciden por completo con los que se obtienen para los hidrógenos del ciclo de tetrahidropiridazina terminal del aducto 2-metilsustituido 12b.

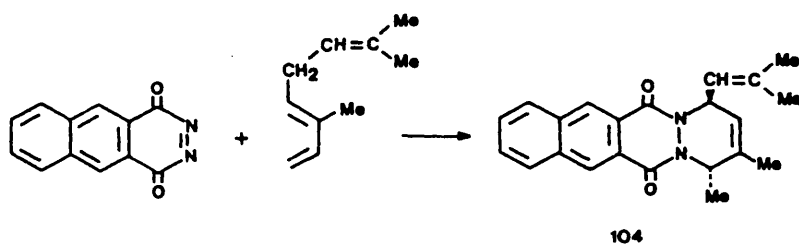


Dado que el análisis por cromatografía de gases del dieno utilizado en la reacción indica que se trata de un producto puro, cabe suponer que tiene lugar su isomerización en el medio ácido en que se lleva a cabo la reacción de cicloadición (la diazaquinona se forma lentamente "in situ", por lo que el dieno se mantiene sin reaccionar en el medio durante bastante tiempo), vía protonación a través del carbocatión más estable y expulsión de un protón del grupo metilo contiguo:



Una isomerización de este tipo no podría apreciarse con los otros dienos utilizados, ya que se volvería a obtener el mismo dieno de partida o el proceso no estaría favorecido, al no poder transcurrir a través de un carbocatión terciario.

[Por otra parte, la isomerización del dieno durante la cicloadición, para dar un nuevo dieno capaz de originar un producto estéricamente menos impedido, es un hecho que se ha comprobado en la reacción de isoprenoides con diazaquinonas⁹³. Así, por ejemplo, el ocimeno (2,6-dimetil-2,5,7-octatrieno) se isomeriza en presencia de la 6,13-dioxobenzo[g]ftalazina a neoalloocimeno, (E,Z)-2,6-dimetil-2,4,6-octatrieno, obteniéndose como único producto de cicloadición el aducto 104:



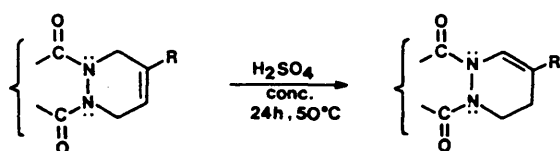
Esquema 29

En la reacción de la diazaquinona con (E,E)-2,4-hexadien-1-ol se aísla también un producto secundario, cuyo espectro IR presenta las bandas características de los productos de cicloadición a 1640 y 1615 cm^{-1} , junto con otra a 1735 cm^{-1} de tensión del grupo carbonilo. El espectro de RMN protónica es muy similar al obtenido para el aducto 1-hidroximetil-4-metil sustituido, pero aparece un singlete a 2.00 ppm asignable a un grupo acetoxilo y no se observa el multiplete correspondiente al $-\text{OH}$, produciéndose un desapantallamiento significativo en la señal de los protones metilénicos unidos a C_1 ($\Delta\delta = +0.43\text{ ppm}$). El espectro de masas confirma la presencia del grupo acetoxilo. Se trata, por tanto, del producto de acetilación 101 del aducto inicialmente formado, que se obtiene como compuesto minoritario en presencia del tetraacetato de plomo existente en la reacción.

3.1.2 Isomerización de aductos

En trabajos previos sobre la reactividad de aductos derivados de diazaquinonas más sencillas, se ha comprobado que su tratamiento en medio ácido puede dar lugar a la iso-

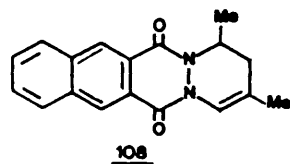
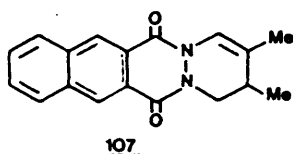
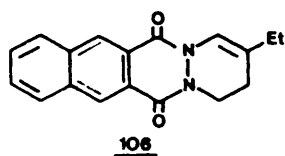
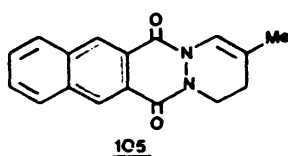
merización del doble enlace formado en la cicloadición a la posición 1-2, proceso que se ve favorecido por la conjugación que se establece a través del par de electrones del átomo de nitrógeno con el grupo carbonilo vecino⁹⁴.



En nuestro caso esta isomerización permite la introducción de sustituyentes, vía las correspondientes reacciones de adición electrófila en las posiciones 1 y 2 del ciclo de tetrahidropiridazina terminal. Ello presenta un doble interés: por una parte, constituye un procedimiento para disponer de derivados diversamente sustituidos en C₁, lo que implica un mayor acercamiento a estructuras antraciclinónicas, por otra, la variación de la posición del doble enlace en el ciclo constituye un nuevo factor que puede afectar a la distribución de productos en las reacciones de adición al doble enlace, y cuya consideración parece oportuna dentro de los propósitos de este trabajo.

Con esta idea, se ensayó la isomerización de los aductos de cicloadición previamente obtenidos, en condiciones análogas a las descritas para derivados de 6,11-dioxopiridazino[1,2-b]ftalazina⁹⁴: calefacción con ácido sulfúrico concentrado a 50°C durante 24 horas. De esta forma se obtuvieron, con rendimientos comprendidos entre 70 y 93%, los

productos de isomerización 105-108, a partir de los aductos 2-metil, 2-etil, 2,3-dimetil y 1,3-dimetil sustituidos, como



compuestos sólidos de un color amarillo intenso, indicativo de la mayor conjugación existente respecto de los aductos de partida.

La estructura de estos compuestos se deduce fácilmente a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. En sus espectros IR aparecen las mismas bandas características de los aductos de cicloadición a $1640-1660\text{ cm}^{-1}$ (tensión del grupo carbonilo) y $1620-1630\text{ cm}^{-1}$ (doble enlace $\text{C}=\text{C}$), no observándose en ningún caso la presencia de señales debidas a la vibración de tensión $\text{O}-\text{H}$ ó $\text{N}-\text{H}$ entre $3000-3500\text{ cm}^{-1}$, características de la apertura del ciclo nitrogenado terminal de los aductos.

En las tablas 5-6 se resumen los datos de RMN (^1H y ^{13}C) correspondientes al ciclo A. En todos los casos aparece

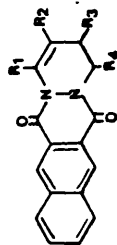


TABLA 4.-DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ¹H-RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ISOMERIZACION (escala δ , ppm, CDCl₃)*

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	H ₁	R ₂	H ₃	R ₃	H ₄	R ₄
<u>105</u>	Me	H	H	7.55 (m)	1.95 (c)	2.40 (tm)	2.40 (tm)	4.45 (t)	4.45 (t)
<u>106</u>	Et	H	H	7.46 (s)	1.15 (t)	2.43 (t)	2.43 (t)	4.40 (t)	4.40 (t)
					2.24 (c)				
<u>107</u>	Me	Me	H	7.48 (o)	1.90 (d)	2.55 (m)	1.20 (d)	4.10 (dd)	4.50 (dd)
<u>108</u>	Me	H	Me	7.50 (o)	1.93 (t)	2.03 (dd)	2.75 (dm)	5.63 (m)	1.32 (d)

* La numeración de los carbonos del ciclo A es arbitraria para mantener la analogía con la utilizada en los aductos de cicloadición.

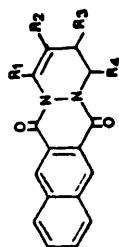


TABLA 5.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
DE LOS PRODUCTOS DE ISOMERIZACION (Hz)

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	$J_{\text{H}_1\text{R}_2}$	$J_{\text{H}_1\text{H}_3}$	$J_{\text{H}_2\text{R}_3}$	$J_{\text{H}_3\text{H}_4}$	$J_{\text{H}_4\text{R}_4}$	Otros
<u>105</u>	Me	H	H	1.6	1.5	--	5.7	--	$J_{\text{R}_2\text{H}_3} = 1.2$
<u>106</u>	Et	H	H	--	--	--	5.8	--	$J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7.5$
<u>107</u>	Me	Me	H	1.2	1.3	7.1	4.2	13.5	$J_{\text{H}_3\text{R}_4} = 4.5$, $J_{\text{R}_2\text{H}_3} = 1.1$
<u>108</u>	Me	H	Me	0.8	1.4	14.8	1.8	7.5	$J_{\text{R}_3\text{H}_4} = 6.2$, $J_{\text{R}_2\text{H}_3} = 0.8$

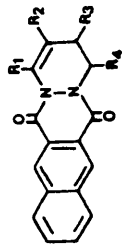


TABLA 6.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^{13}C -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
 DE LOS PRODUCTOS DE ISOMERIZACIÓN (escala δ , ppm, CDCl_3)*

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	R ₂	R ₃ , R ₄
<u>105</u>	Me	H	H	117.75	116.51	26.97	40.70	20.35	--
<u>106</u>	Et	H	H	115.99	124.49	27.76	40.82	25.36 (t)	--
								(12.13 (c)	
<u>107</u>	Me	Me	H	115.80	122.30	31.43	47.09	18.34	16.11
<u>108</u>	Me	H	Me	115.38	115.81	32.80	45.84	20.74	17.95

* La numeración de los carbonos del ciclo A es arbitraria para mantener la analogía con la utilizada en los aductos de cicloadición.

una señal en el espectro ^1H -RMN a campo muy bajo (7.48-7.55 ppm), que sólo puede ser asignable al protón etilénico contiguo a nitrógeno H_1 , fuertemente desapantallado además por el efecto anisotrópico de $\text{C}=\text{O}$ vecino. Este protón presenta acoplamientos alílicos considerables con el sustituyente en C_2 y los hidrógenos en C_3 , excepto en el caso de 106.

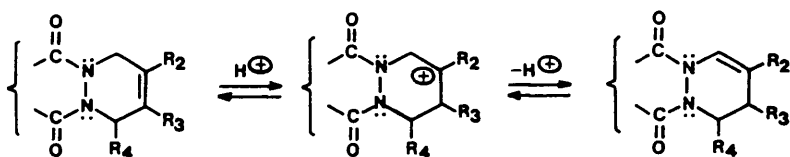
En el derivado 2,3-dimetil sustituido 107, el metileno contiguo a nitrógeno aparece como dos dobles dobles, debido a su acoplamiento con H_3 , con una diferencia entre los desplazamientos químicos de ambos hidrógenos de 0.4 ppm y una constante de acoplamiento geminal de 13.5 Hz. El protón metínico H_3 se presenta como un multiplete a campo bastante más alto, al estar más alejado del grupo amido. En el compuesto 2,4-dimetil sustituido, 108, el hidrógeno metínico H_4 es un multiplete fuertemente desapantallado (5.63 ppm) debido a su mayor coplanaridad con el grupo carbonilo respecto del mismo protón en 107 (véase más adelante la discusión sobre la estereoquímica de ambos compuestos), mientras que los dos hidrógenos del metileno en C_3 se observan como un doblete de dobles a 2.03 ppm y un doblete de multipletes a 2.75 ppm, debido, en este último caso, a la existencia de acoplamientos a larga distancia con el protón en C_1 y el metilo en C_2 .

En cambio, en los compuestos 2-metil y 2-etil sustituidos, 105 y 106, los protones geminales de los grupos metileno en C_3 y C_4 aparecen como equivalentes, mostrándose como triplete con acoplamientos vecinales de 5.7-5.8 Hz.

En los espectros de ^{13}C -RMN, la isomerización del doble enlace se comprueba por la desaparición de una de las

dos señales que aparecen en los aductos de partida entre 4.4 y 5.4 ppm, correspondientes a los dos átomos de carbono contiguos a nitrógeno, y la presencia de una nueva entre 2,6 y 3.3 ppm que en los espectros desacoplados se muestra como triplete en 105, 106 y 108 y como doblete en 107, claramente asignable al nuevo grupo metileno en C₃ (tabla 6).

Por otra parte, cuando los aductos 1-metil (97), 1,2-dimetil (98) y 1,4-dimetil (100) sustituidos se trataron con ácido sulfúrico en las mismas condiciones que las que han dado lugar a los productos de isomerización descritos más arriba, se obtuvieron mezclas de reacción constituidas por compuesto de partida inalterado e hidrazida ftálica formada mediante la ruptura de las dos uniones N-alquilo. Estos resultados son concordantes con los encontrados para aductos de cicloadición formados a partir de diazaquinonas más sencillas, en los que se ha considerado que el mecanismo de la isomerización de los aductos transcurre vía protonación del doble enlace del ciclo A para formar el carbocatión más estable, y posterior pérdida de un protón del átomo de carbono contiguo adyacente a un átomo de nitrógeno⁹⁴.



Esquema 30

La tendencia a que la protonación tenga lugar a través del intermedio más estable justifica la formación exclusiva en todos los casos del producto de isomerización 1-2, donde R_2 es un grupo alquilo, y R_3 un átomo de hidrógeno (salvo en el aducto 2,3-dimetil sustituido, en el que es indiferente la dirección de isomerización). La falta de reactividad de los aductos 1-metil y 1,4-dimetil sustituidos puede justificarse en función de la menor estabilidad del carbocatión secundario que se formaría en la protonación, respecto del terciario que se obtiene en los casos en que sí se produce la isomerización, pero parece razonable considerar que los efectos estéricos son también responsables de la ausencia de reacción, si se tiene en cuenta que ésta tampoco se produce en el aducto 1,2-dimetil sustituido, que sí se protona para dar un catión terciario.

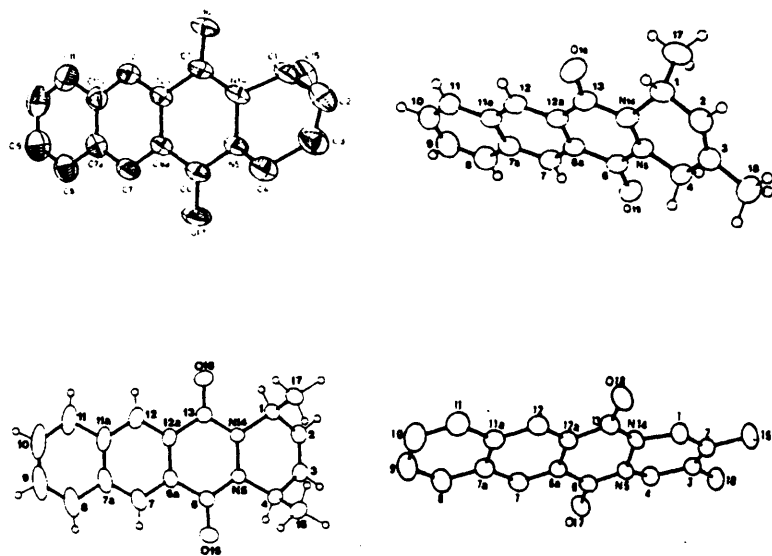
De hecho, la isomerización del doble enlace a la posición 1,2 hace que el sustituyente en C_1 adopte una disposición prácticamente coplanar con el grupo carbonilo vecino, para dar lugar a una situación estéricamente más desfavorecida que en el aducto de partida, por lo que la sustitución en C_1 es un factor que se opone a la isomerización.

Dicha sustitución favorece la ruptura de la unión N-alquilo vía protonación del átomo de nitrógeno¹, lo que es acorde con la recuperación de hidrazida ftálica en los ensayos realizados.

3.1.3 Consideraciones sobre la estereoquímica del ciclo de tetrahidropiridazina terminal en los aductos de ciclo-adición y sus productos de isomerización

Dada la importancia que tiene la estereoquímica de los sustratos en el estudio de las reacciones de adición electrófila sobre ciclohexenos sustituidos y heterociclos relacionados, como ya se ha puesto de manifiesto en el apartado 2 de esta Memoria, hemos considerado necesario hacer algunos comentarios sobre este aspecto, referentes a los cicloaductos y productos de isomerización sobre los que se han llevado a cabo las adiciones electrófilas que se describirán más adelante. Por otra parte, el conocimiento de las características conformacionales del ciclo A permite establecer comparaciones con los datos existentes sobre la estereoquímica de las antraciclinonas, aspecto fundamental para el diseño de análogos nitrogenados. Se han determinado las estructuras cristalinas de varios aductos diversamente sustituidos mediante difracción de rayos X.

Las estructuras fueron resueltas en el Departamento de Rayos X del Instituto de Química Física "Rocasolano" del C.S.I.C., utilizando el sistema DIRDIF en base a un modelo MULTAN, aplicado por García Blanco y col. a ciclos flexibles de seis eslabones⁹⁵. Se han estudiado los aductos de cicloadición 1-metil, 1,3-dimetil, 1,4-dimetil y 2,3-dimetil sustituidos. En la tabla 7 se resumen los datos más significativos correspondientes a los ángulos de torsión y de enlace para los ciclos A y B, y las representaciones ORTEP para 12c, 97, 99 y 100 se muestran en la fig. 8.



Representaciones ORTEP correspondientes a los aduc-
tos 1-metil, 1,3-dimetil, 1,4-dimetil y 2,3-dimetil susti-
tuidos.

Fig. 8

A partir de los valores de ángulos de enlace obteni-
dos (tabla 7) se deduce que los átomos de nitrógeno amídicos
presentan una situación intermedia entre la hibridación sp^2
y sp^3 , aunque mucho más próximos a una disposición sp^2 . Sin
embargo, los parámetros de distorsión para los grupos ami-
do⁹⁶ indican deformaciones relativamente elevadas para los
átomos de nitrógeno respecto de la hibridación sp^2 , sobre
todo si se comparan con los obtenidos para los carbonos car-

bonílicos (p.e.: $\chi_N = 24.2^\circ$ y 25.5° , $\chi_C = 0.9^\circ$ y 0.0° en 12c, $\chi_N = -27.8^\circ$ y 30.6° , $\chi_C = -5.7^\circ$ y -0.6° en 95). De hecho, Shuterland y col.⁹⁷ han demostrado que, para que exista una considerable falta de planaridad en los sustituyentes unidos a los nitrógenos amídicos de diaciltetrahidropiridinas y compuestos relacionados, es suficiente con un pequeño incremento de energía. En consecuencia, tanto en estos aductos como en los derivados de adición electrófila, consideraremos una estereoquímica trigonal en los átomos de nitrógeno, pero con la posibilidad de una apreciable deformación hacia la configuración piramidal.

Los átomos del ciclo B se encuentran muy próximos a la coplanaridad en todos los casos, incluyendo a los dos oxígenos carbonílicos, que presentan desviaciones respecto del plano medio comprendidas entre $\pm 0.15 \text{ \AA}$.

Por lo que se refiere al ciclo nitrogenado terminal, la conformación que adopta está fuertemente influenciada por el tipo de sustitución. En el aducto 2,3-dimetilsustituido, que carece de sustituyentes que puedan dar lugar a problemas de interacción estérica, se obtiene una conformación típica de semisilla en el enlace C_2-C_3 (ver tabla 7), posible gracias a la fácil deformación de los nitrógenos amídicos.

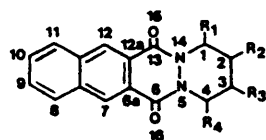


TABLA 7.- PARAMETROS GEOMETRICOS DE LOS CICLOS A y B EN LOS
ADUCTOS DE CICLOADICION

Compuesto:	12c	97	99	100
R ₁	H	Me	H	Me
R ₂	Me	H	Me	H
R ₃	Me	H	H	H
R ₄	H	H	Me	Me
<u>Angulos de torsión (°)</u>				
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	1.4 (4)	1.4 (5)	0.2 (4)	0.0 (3)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -N ₅	11.5 (4)	11.5 (4)	-5.8 (3)	25.7 (4)
C ₃ -C ₄ -N ₅ -N ₁₄	-31.5 (3)	-39.4 (3)	-14.4 (3)	-25.0 (3)
C ₄ -N ₅ -N ₁₄ -C ₁	38.8 (3)	56.1 (3)	39.8 (2)	0.0 (3)
N ₅ -N ₁₄ -C ₁ -C ₂	-24.9 (3)	-40.4 (3)	-42.9 (2)	25.0 (3)
N ₁₄ -C ₁ -C ₂ -C ₃	4.7 (4)	12.1 (4)	23.5 (3)	-25.7 (4)
N ₅ -N ₁₄ -C ₁₃ -C _{12a}	8.1 (3)	-0.9 (4)	3.3 (3)	4.3 (4)
N ₁₄ -C ₁₃ -C _{12a} -C _{6a}	-1.6 (4)	-1.9 (4)	-5.8 (3)	-4.1 (4)
C ₄ -N ₅ -C ₆ -O ₁₆	-17.6 (3)	-24.2 (4)	--	-2.33 (3)
C ₁ -N ₁₄ -C ₁₃ -O ₁₅	-17.1 (3)	-23.0 (4)	--	2.33 (4)
<u>Angulos de enlace (°)</u>				
C ₁ -N ₁₄ -N ₅	117.6 (2)	115.0 (2)	116.5 (2)	120.1 (2)
C ₁ -N ₁₄ -C ₁₃	115.3 (2)	117.0 (2)	118.0 (2)	117.3 (2)
C ₁₃ -N ₁₄ -N ₅	122.7 (2)	122.4 (2)	122.4 (2)	122.6 (2)
C ₄ -N ₅ -C ₆	115.9 (2)	116.0 (2)	116.0 (2)	117.2 (2)

Una situación parecida se observa para el aducto 1,3-dimetil sustituido, 99. De nuevo el sustituyente en C_1 ocupa una disposición pseudoaxial, en este caso con un carácter axial más pronunciado, y se observa una notable distorsión en el ciclo A respecto de la forma de semisilla. En este caso, la conformación se aproxima a una forma diplanar en C_2-C_3 y C_4-C_5 . Este mayor aplanamiento del ciclo en las proximidades de C_4 constituye, probablemente, una forma de minimizar las interacciones de los dos átomos de hidrógeno en C_4 con el metilo en C_3 y el carbonilo vecino. La disposición relativa de los grupos metilo y carbonilo en este compuesto se encuentra representada en la fig. 10.

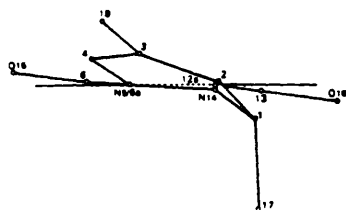


Fig. 10

Inesperadamente, el aducto 1,4-dimetil sustituido, 100, presenta una conformación de bote, en C_2-C_3 y N_5-N_{14} , en la que los dos metilos presentan orientaciones axiales, a pesar de que ello da lugar a una interacción bauprès-mâstil muy desestabilizante (fig. 11). Sin embargo, se trata de un bote aplanado, como indican los ángulos de torsión

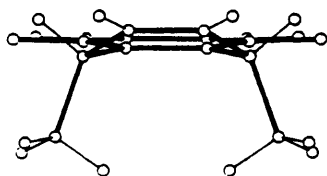
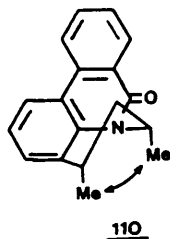
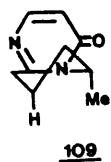


Fig. 11

$N_{14}-C_1-C_2-C_3$ (-25.7°) y $C_2-C_1-N_{14}-N_5$ (25.0°), lo que disminuye el impedimento estérico debido a ambos sustituyentes. De hecho, C_1 y C_4 son prácticamente coplanares con los grupos carbonilo vecinos, ya que $C_4-N_5-C_6-O_{16} = -2.33^\circ$ y $C_1-N_{14}-C_{13}-O_{15} = 2.33^\circ$. Parece, por tanto, que la interacción del tipo $A^{1,3}$ ⁹⁸ entre los sustituyentes en C_1 y C_4 y los grupos carbonilo vecinos es tan desestabilizante que los metilos adoptan una disposición axial, incluso a costa de que ello dé lugar a una conformación a priori muy desfavorecida.



Resultados similares se han obtenido en el estudio por difracción de rayos X de pirido[1,2-a]pirimidinas como 109, donde el grupo metilo adopta siempre una disposición pseudoaxial⁹⁹. Aún más, Nagarajan y col. han comprobado en la

pirido[3,2,1-de]fenantridin-8-ona, 110, que los dos metilos del anillo nitrogenado se encuentran en disposición axial, a pesar de la muy desfavorable interacción 1,3-diaxial a que ello da lugar¹⁰⁰. Cálculos teóricos han permitido evaluar la tensión metilo seudoecuatorial/carbonilo en 7.7 Kcal/mol¹⁰⁰, valor indicativo de la importancia de este efecto.

Los datos expuestos se refieren a las características estereoquímicas de los aductos en estado sólido. Sin embargo, a partir de los espectros de RMN protónica en disolución, parece llegarse a resultados relacionables. En primer lugar, se observa una clara diferencia entre los espectros correspondientes a los aductos 2-metil, 2-etil y 2,3-dimetil sustituidos, por una parte, y los de todos los sustituidos en posición contigua a nitrógeno por otra. En los primeros, los protones de los grupos metileno aparecen como equivalentes, lo que se ha explicado en trabajos anteriores¹ considerando que ello es indicativo de la existencia de algún tipo de rápido equilibrio conformacional (fig. 12). El carácter rígido del resto de la molécula sugiere que este equilibrio podría tener lugar mediante inversión de nitrógeno, de acuerdo con lo que sucede en tetrahidropiridazinas policíclicas cuando la presencia de sustituyentes muy voluminosos no da lugar a barreras energéticas elevadas⁴⁰.

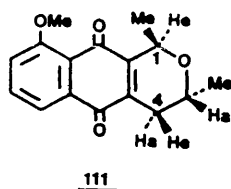


Fig. 12

En cambio, la sustitución en C_1 parece hacer que el ciclo A sea conformacionalmente estable. Los hidrógenos de los grupos metileno en C_4 aparecen en 97, 98 y 99 a desplazamientos químicos muy diferentes, debido a su distinta disposición respecto del cono de desapantallamiento del carbonilo, y con las constantes de acoplamiento geminal esperables para un compuesto anclado en una determinada conformación (tablas 4, 5). Aún más, se observan acoplamientos alílicos y homoalílicos de los protones metilénicos con los hidrógenos en C_1 ó C_2 , que son de magnitud muy diferente para el pseudoaxial y el pseudoecuatorial (por ejemplo, en 97, $J_{H_1H_{4a}} = 1.8$, $J_{H_1H_{4e}} = 0$; en 98 $J_{MeC_2H_{4a}} = 1.4$; $J_{MeC_2H_{4e}} = 0$). Todo ello es indicativo de que la sustitución en C_1 congela el equilibrio en el conformero más favorecido, como consecuencia de la tensión alílica que se origina en el grupo carbonilo.

Por otra parte, la orientación pseudoecuatorial de los hidrógenos en C_1 en los aductos 1-metil sustituidos se demuestra por su desplazamiento a campo especialmente bajo (5.40-5.50 ppm), si se compara con los obtenidos para los hidrógenos metilénicos en C_4 , que excluye la posibilidad de una orientación pseudoaxial en la que quedarían más apantallados. Los valores de los acoplamientos homoalílicos $J_{H_1H_{4e}}$ y $J_{H_1H_{4a}}$ obtenidos en 97 apoyan también esta conclusión, ya que son acordes con los ángulos que forman los respectivos protones con el plano del doble enlace considerando H_1 como pseudoecuatorial (un acoplamiento $J_{H_{1e}H_{4e}}$ debe ser prácticamente inapreciable, mientras que $J_{H_{1a}H_{4a}}$ sería mayor que los

observados)¹⁰¹; este argumento ha sido utilizado, por ejemplo, por Cameron y col. en la determinación de la estereoquímica de 111¹⁰², de características muy relacionables con el caso que nos ocupa, y con constantes de acoplamiento similares.



$$J_{H_{1a} H_{4a}} = 2.0$$

$$J_{H_{1b} H_{4b}} < 1$$

En los compuestos 1,4-disustituidos, 100, 101 y 102, los grupos metilo aparecen sustancialmente desapantallados (0.25-0.40 ppm) respecto de los 1-sustituidos. El mismo efecto se observa en los correspondientes espectros de C^{13} (3-4 ppm). Como la posibilidad de que se vean fuertemente afectados por el efecto anisotrópico de unos grupos carbonilo coplanares con ellos es "a priori" rechazable, dada la elevada inestabilidad que ello conllevaría, parece razonable considerar que ese desapantallamiento se debe a la interacción 1-4 entre los sustituyentes, lo que hablaría a favor de una disposición tipo bote o bote torsionado. Lógicamente, el desapantallamiento es mayor (0.08 ppm) cuando el sustituyente es un grupo acetoximetilo. El elevado valor de en los protones metínicos en C_1 y C_4 (5.40 a 5.70 ppm) confirma una disposición de los mismos próxima a la coplanaridad con los grupos carbonilo.

Puede concluirse, en definitiva, que los datos espectroscópicos apoyan un comportamiento conformacional de

los aductos en disolución próximo al encontrado en estado sólido por difracción de rayos X, y que la sustitución en C₁ origina una barrera energética suficientemente elevada como para impedir el equilibrio conformacional.

La isomerización del doble enlace de los aductos de cicloadición a la posición conjugada con el grupo amido próximo debe dar lugar a la formación de un área de planaridad O=C-N-C₁-C₂ que modifique las características conformacionales. Así se comprueba por difracción de rayos X. La fig. 13 muestra los ángulos de torsión medidos para el ciclo de tetrahidropiridazina terminal del producto de isomerización del aducto 2,3-dimetil sustituido, 107. Puede comprobarse que presenta una situación intermedia entre la forma de semisilla y la 1,2-diplanar, donde la distorsión hacia esta

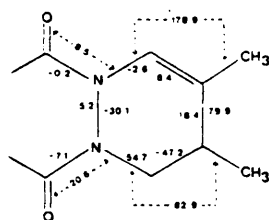


Fig. 13

última se ve favorecida por la conjugación que se establece entre el grupo C=O y el doble enlace a través del par electrónico del átomo de nitrógeno (ángulo C₁-N-C₁₃ = 120.9°). El metilo en C₃ se encuentra en una orientación pseudoaxial.

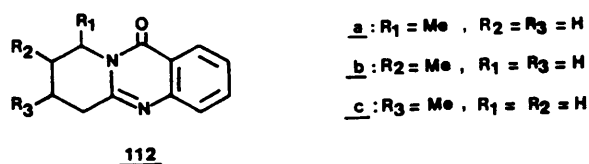
Los espectros de RMN protónica de los productos de isomerización presentan también diferentes características

en función del grado de sustitución. En los compuestos 2-metil y 2-etil sustituidos, los hidrógenos metilénicos en C_4 aparecen como equivalentes, y lo mismo sucede con el metileno en C_3 . En cambio, en los compuestos 2,4-dimetil y 2,3-dimetil sustituidos, los respectivos metilenos se observan como una pareja de dobles dobles, con una diferencia de desplazamiento químico entre sus hidrógenos del orden de 0.7 y 0.4 ppm, respectivamente. Ello indica que con la sustitución única en C_2 se reproduce la misma situación de equilibrio conformacional observada en los aductos menos sustituidos, mientras que la presencia de un segundo sustituyente debe dar lugar a un aumento de la diferencia de energías entre conformeros, desplazando el equilibrio hacia la forma más estable. Esto no sucede solamente en el compuesto sustituido en posición contigua a nitrógeno, sino también en 107, por lo que el incremento en el número de sustituyentes parece ser suficiente para congelar el equilibrio.

En el compuesto 2,3-dimetilsustituido, la pequeña magnitud de los acoplamientos $J_{H_3H_{4a}}$ y $J_{H_3H_{4e}}$ (4.5 y 4.2 Hz) excluye la posibilidad de una relación axial-axial, por lo que, al igual que en estado sólido, el metilo en C_3 debe adoptar una orientación pseudoaxial.

En el 2,4-dimetil sustituido, $J_{H_{3a}H_4} = 6.2$ y $J_{H_{3e}H_4} = 1.8$ Hz, lo que indica también una disposición pseudoaxial para el metilo en C_4 . Este último resultado es lógico si se consideran los obtenidos previamente para los aductos 1-sustituidos, pero no puede invocarse el mismo argumento para 107, donde el metilo en C_3 no debe verse afectado por la

presencia del grupo carbonilo. De hecho, el estudio estereoquímico de las pirido[2,1-b]quinazolinonas 112a-c indica que en 112a se observa exclusivamente el conformero con el metilo en orientación axial, mientras que en 112b-c predomina una disposición ecuatorial para dicho sustituyente¹⁰³.



Sin embargo, es bien conocido el hecho de que en sistemas ciclohexénicos sustituidos en las posiciones 1 y 6, la interacción A^{1,2} entre ambos sustituyentes hace que el conformero con el sustituyente en 6 orientado axialmente esté fuertemente favorecido⁹⁸. En nuestro caso, ello es debido a que en 113a el ángulo diedro Me-C₂-C₃-Me es menor de 60°, y la energía de interacción Me-Me es muy elevada y, por supuesto, mayor que la existente entre el protón ecuatorial H₃ y el metilo en C₂ en la forma 113b (que, además, no presenta interacciones 1,3-diaxiales desestabilizantes).



Fig. 14

Esta diferencia de energía entre los conformeros con el metilo en C_3 axial y ecuatorial es, seguramente, el motivo de que tampoco en este caso se observe la existencia de equilibrio conformacional.

Los resultados obtenidos en este análisis sobre estereoquímica de los aductos de cicloadición y sus productos de isomerización demuestran la importancia de los factores estéricos originados por la diferente posición de los sustituyentes sobre la conformación del ciclo A. Ya hemos comentado la falta de reactividad del aducto 1,2-dimetil sustituido 98 en la reacción de isomerización del doble enlace. A la luz de lo reseñado más arriba, cobra fuerza la idea de que la desfavorable interacción estérica $A^{1,3}$ a que daría lugar la isomerización puede ser el motivo principal de esa falta de reactividad (es un problema que no existe en el 1,3-dimetil sustituido, ya que la posibilidad de que la reacción transcurra a través de un carbocatión más estable permite la isomerización manteniendo el metilo en C_1 en una orientación pseudoaxial).

Igualmente, el aislamiento del compuesto 2-etil sustituido como subproducto en la formación de 98 puede deberse al hecho de que la cicloadición se produce más fácilmente con 2-etil-1,3-butadieno (al desaparecer la interacción metilo/carbonilo) que con el dieno de partida, lo que favorece la isomerización de este último en el medio ácido en que se lleva a cabo la reacción.

3.2 Reacciones de adición electrófila: Distribución de productos e identificación estructural

Las reacciones de adición electrófila sobre el doble enlace del ciclo de tetrahidropiridazina terminal se llevaron a cabo con los sustratos 12b,c, 97-101, 105, 107 y 108 cuya obtención se ha descrito en el apartado anterior.

Resultaba conveniente la utilización de diferentes reactivos electrófilos para poder racionalizar las distribuciones de productos obtenidos y obtener conclusiones sobre los factores que gobiernan el curso estereoquímico del proceso. Con esa idea, se ha empleado exclusivamente reactivos fuente de halógeno positivo: N-bromosuccinimida/agua, N-bromosuccinimida/etanol, azida de bromo y azida de yodo.

Las reacciones con NBS se han seleccionado por dos motivos: en primer lugar, permiten la introducción de grupos hidroxilo o etoxilo, especialmente adecuados para potenciar la actividad biológica y aproximarse a estructuras antraciclínicas; por otra parte, y como ya se ha comentado en los antecedentes, presentan características aparentemente anómalas en la estereoselectividad de la adición⁶⁴⁻⁶⁶ que hacen interesante su inclusión en un estudio como el que nos ocupa. El empleo de dos nucleófilos distintos posibilita la consideración de un factor adicional en la reacción de adición.

Las reacciones con las azidas conducen a la introducción de un grupo fácilmente transformable en amino, lo que es también potencialmente interesante con vistas a la medida de su actividad. En este caso, el uso de dos electró-

filos diferentes puede reflejarse también en la distribución de productos y aportar datos valiosos sobre la estereoquímica de la adición.

Otro factor que ha condicionado la selección de los reactivos es la escasa reactividad que presenta el doble enlace del ciclo A. El efecto atractor de electrones de los grupos carbonilo hace que dicho doble enlace se encuentre parcialmente desactivado, de modo que las adiciones electrófilas transcurren con dificultad. Así, no se observa en ningún caso reacción con ISCN^{42} , a pesar de tratarse de un reactivo eficiente en adiciones electrófilas al doble enlace. Las especies halogénicas elegidas sí dan lugar a reacción, pero los rendimientos en los productos de adición no son elevados, recuperándose habitualmente considerables cantidades del compuesto de partida inalterado. Por otra parte, las condiciones de reacción no pueden ser enérgicas, ya que en ese caso se produce la ruptura de las uniones N-alquilo y/o amídicas, obteniéndose anhídrido benzo[g]ftálico o la correspondiente hidrazida en elevados porcentajes, lo que impide el análisis de la distribución de productos. Después de realizar ensayos en diferentes condiciones para cada reactivo, hemos elegido aquéllas que conducen a los rendimientos más elevados posibles en los productos de adición, sin que tenga lugar de forma apreciable la ruptura del sustrato heterocíclico. Son las que se describen en la parte experimental.

En la mayoría de las reacciones ensayadas se obtiene una compleja mezcla de productos de adición constituida, no

solamente por los estereo- y regioisómeros inicialmente esperables, sino también por compuestos procedentes de la transformación de éstos, vía procesos de eliminación, eliminación/adición, etc. En consecuencia, el aislamiento de los componentes de la mezcla de reacción ha resultado, en la mayoría de los casos, extraordinariamente laborioso, y se ha realizado mediante cromatografía preparativa en capa fina. Los compuestos diversamente funcionalizados o sustituidos se han separado de esta forma, pero la mezcla de regio- y estereoisómeros se ha aislado en muchos casos como una única fracción, y sus componentes se han identificado por espectroscopia ^1H -RMN de 300 MHz, y mediante experimentos de doble resonancia, procedimiento que es el habitualmente empleado en el estudio de este tipo de reacciones^{17-19,50,59,61,65}.

En algunos casos, se observa en el cromatograma o en el espectro la presencia de productos de reacción minoritarios, que no han podido aislarse en cantidad suficiente para su identificación. Estimamos que ello no afecta a los resultados obtenidos, ya que se trata de compuestos que aparecen en muy pequeña proporción y que, por tanto, no pueden modificar la distribución de productos de forma significativa.

La imposibilidad de obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X hace que no se pueda disponer de datos sobre la conformación en estado sólido de los productos de adición. Por ello, hemos calculado a partir de las constantes de acoplamiento vecinales ^1H -RMN los ángulos de torsión protón-protón correspondientes a diversos

fragmentos del ciclo de tetrahidropiridazina mediante la utilización de la ecuación de Altona¹⁰⁴, que incluye las correcciones para la electronegatividad de los sustituyentes:

$$J_{HH} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \Delta_{X_j} \{ P_4 + P_5 \cos^2 (\zeta_j \phi + P_6 \Delta_{X_j}) \}$$

Para una mayor simplificación en la identificación estructural de los productos de adición, estas reacciones se describen a continuación agrupadas en función del sustrato sobre el que se realizan, y no del reactivo utilizado.

3.2.1 Aducto 2,3-dimetil sustituido como sustrato

Las reacciones de adición electrófila sobre este aducto no presentan interés para el estudio de la distribución de productos, debido a la simetría en la sustitución del doble enlace y a la ausencia de sustitución en C₁. Sin embargo, fueron las primeras que se llevaron a cabo por dos motivos: a) los desplazamientos químicos en ¹H-RMN de los grupos metilo son característicos en función del tipo de sustituyente unido al mismo carbono del ciclo, y su medida en los derivados de este aducto ha permitido la asignación de la regioquímica de los productos de adición en todos los demás sustratos utilizados posteriormente; b) al no poder obtenerse diferentes regioisómeros, la mezcla de reacción es menos compleja y puede utilizarse como modelo para analizar qué productos secundarios acompañan al teóricamente esperado.

En el esquema 31 se representan los resultados obtenidos. En el convenio utilizado para este esquema y los posteriores, una línea continua en el enlace entre el carbono contiguo a nitrógeno situado en la parte superior de la figura y el sustituyente de ese carbono indica una orientación axial. Una línea discontinua indica una orientación ecuatorial. Las líneas continuas y discontinuas en los enlaces del resto de los sustituyentes indican disposición cis o trans respecto del situado en el carbono superior contiguo a nitrógeno.

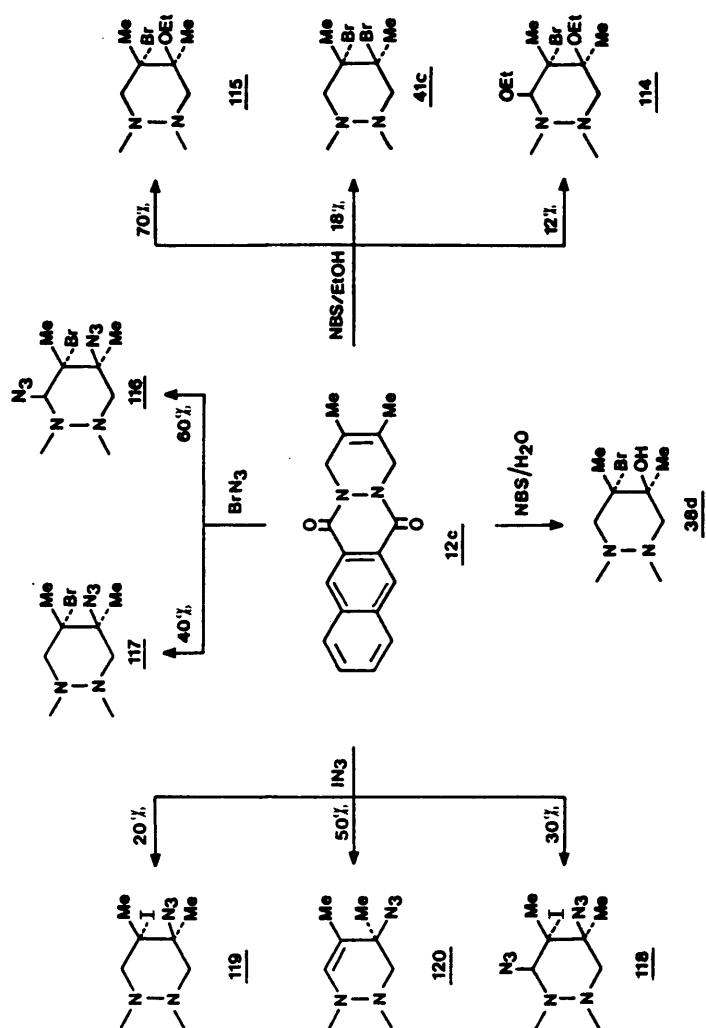
La reacción con N-bromosuccinimida en medio ácido acuoso había sido ya previamente descrita, y proporciona la bromhidrina 38d como único producto de reacción²². La calefacción a 50°C con NBS en etanol y en presencia de ácido sulfúrico conduce a la formación de tres productos: el r-2-bromo-t-3-etoxi derivado 114, el r-2,t-3-dibromo derivado 41c, también previamente descrito²², y el t-2-bromo-r-1,c-3-dietoxi derivado 115, en porcentajes relativos 70:18:12. Por reacción con azida de bromo en diclorometano/nitrometano a temperatura ambiente se aíslan el r-1,c-3-diazido-t-2-bromo derivado 116 y el t-3-azido-r-2-bromo derivado 117 (porcentaje 60:40). Finalmente, con azida de iodo en acetonitrilo/cloroformo a temperatura ambiente se obtienen el r-1,c-3-diazido-t-2-iodo derivado 118, el t-3-azido-r-2-iodo derivado 119 y la alilazida 120 en porcentajes 20:50:30.

La identificación estructural es inequívoca a partir de los datos espectroscópicos. Los compuestos que contienen grupos azido muestran en su espectro IR las características

y muy intensas bandas de absorción a 2100 cm^{-1} . En los espectros de masas se observan fácilmente los fragmentos que contienen átomos de halógeno y la pérdida sucesiva de los sustituyentes del ciclo nitrogenado terminal, como puede comprobarse en los datos reseñados en la parte experimental.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ muestran las señales correspondientes a los dos grupos metilo como singletes claramente diferenciados entre sí, con valores de δ muy influidos por la naturaleza de los sustituyentes unidos a cada átomo de carbono. En la tabla 8 puede observarse que $\delta_{\text{Me-C-I}} > \delta_{\text{Me-C-Br}} > \delta_{\text{Me-C-N}_3} > \delta_{\text{Me-C-OH}} > \delta_{\text{Me-C-OEt}}$, y que la franja de desplazamientos químicos es suficientemente amplia como para permitir la asignación de los sustituyentes⁸⁷.

En los compuestos 115, 117, y 119, los dos grupos metileno aparecen como sendos sistemas AX, donde las señales correspondientes a los protones del mismo metileno presentan diferencias de desplazamiento químico muy elevadas (entre 1.0 y 1.5 ppm) y las constantes de acoplamiento geminales son las que cabe esperar para compuestos conformacionalmente homogéneos (13-15 Hz). Ello permite considerar que la tetrasustitución fija la conformación del ciclo A, y que los hidrógenos seudoecuatoriales caen dentro del plano de desapantallamiento del carbonilo vecino, tal y como se ha comprobado en trabajos anteriores que sucede para los compuestos 41c y 46d, a los que se ha asignado una disposición trans- diaxial para los sustituyentes introducidos en la adición en base a sus características espectroscópicas³² en diferentes disolventes. Por otra parte, los datos de difracción de ra-



Esquema 31

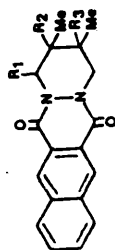
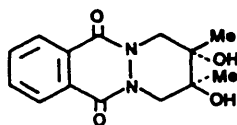


TABLA 8.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS (ppm) Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO (Hz) ^1H -RMN EN EL CICLO
 DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN DE I_2C (escala δ , CDCl_3)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	H _{1a}	H _{1e}	H _{4a}	H _{4e}	Me-C ₂	Me-C ₃	J _{H_{1a}H_{1e}}	J _{H_{4a}H_{4e}}
<u>38d*</u>	H	Br	OH	4.00 (d)	5.02 (d)	4.00 (d)	4.80 (d)	2.06 (s)	1.73 (s)	14.5	13.3
<u>114</u>	OEt	Br	OEt	--	6.36 (s)	3.95 (d)	4.92 (d)	2.05 (s)	1.56 (s)	--	14.2
<u>115</u>	H	Br	OEt	3.88 (dd)	5.23 (d)	4.10 (d)	5.10 (d)	2.01 (s)	1.57 (s)	14.8	14.0
<u>41c</u>	H	Br	Br	3.98 (d)	5.12 (d)	3.98 (d)	5.12 (d)	2.13 (s)	2.13 (s)	14.6	14.6
<u>116</u>	N ₃	Br	N ₃	--	6.90 (s)	4.03 (d)	5.14 (d)	2.17 (s)	1.75 (s)	--	14.2
<u>117</u>	H	Br	N ₃	3.97 (d)	5.25 (d)	4.06 (d)	5.13 (d)	2.20 (s)	1.76 (s)	15.0	14.4
<u>118</u>	N ₃	I	N ₃	--	6.86 (s)	3.95 (d)	5.00 (d)	2.33 (s)	1.78 (s)	--	14.0
<u>119</u>	H	I	N ₃	3.58 (d)	5.03 (d)	3.97 (d)	4.95 (d)	2.18 (s)	1.78 (s)	14.7	14.1
<u>120</u>	C=C		N ₃	--	7.69 (s)	4.00 (d)	4.83 (d)	1.95 (s)	1.48 (s)	--	13.6

* Medidas realizadas en DMSO-d₆

yos X obtenidos para el 2,3-dihidroxi-2,3-dimetil derivado 121 indican una conformación de silla casi perfecta³⁸, lo que probablemente es extrapolable a los compuestos que aquí nos ocupan.



121

Los valores de J_{gem} en los grupos metileno dependen de la naturaleza del sustituyente en el carbono vecino¹⁰⁵, de modo que $J_I, J_{Br} > J_{N_3}, J_{OEt} > J_{OH}$ (tabla 8). Esta característica resulta útil para la asignación de las señales correspondientes a los distintos grupos metileno y también, en ocasiones, para determinar la posición de los sustituyentes en el ciclo.

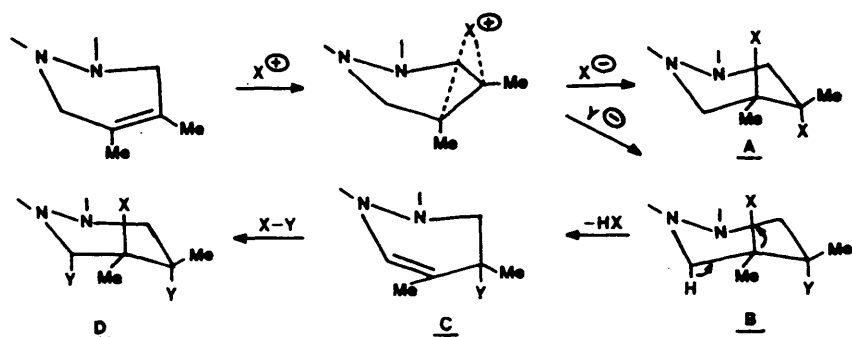
Los derivados 114, 116, y 118 sustituidos también en la posición contigua a nitrógeno, muestran, además del sistema AX correspondiente al grupo metileno en C_4 , un singlete a campo muy bajo asignable al metino en C_1 .

Tanto los valores de δ obtenidos (6.36-6.90 ppm) como la consideración de la desfavorable interacción con el carbono a que daría lugar la orientación ecuatorial de un grupo etoxilo o azido, indican una disposición axial para el sustituyente en C_1 . La secuencia de los sustituyentes en C_1 , C_2 y C_3 se deduce por comparación de los desplazamientos químicos y de las constantes de acoplamiento de los hidróge-

nos del grupo metileno con los encontrados para los dos metilenos en los derivados sustituidos solamente en C_2 y C_3 , dada la dependencia que presentan ambas magnitudes respecto de la naturaleza del sustituyente electronegativo en el carbono vecino. Se comprueba que el átomo de halógeno ocupa siempre la posición 2, hecho que se repite en las reacciones llevadas a cabo con todos los demás sustratos. En la alilazida 120, la presencia de un singlete a 7.69 ppm, valor comparable a los medidos en los productos de isomerización de los aductos para el protón etilénico en C_1 , apunta a la estructura propuesta, que se ve confirmada por el espectro de masas.

Además de los productos normales de adición al doble enlace, se aíslan compuestos correspondientes a la entrada de un segundo grupo nucleófilo en la posición contigua a nitrógeno en todos los casos, excepto en la reacción de NBS/agua.

En las reacciones con las haloazidas podría considerarse que ello tiene lugar mediante una sustitución radicalica, ya que se ha comprobado que la presencia de grupos amido estabiliza el radical libre en C_1 , favoreciendo un proceso de este tipo²². Sin embargo, los datos disponibles apuntan a que estos compuestos se forman por deshidrohalogenación del producto de adición inicial y posterior adición regioespecífica de una nueva molécula de reactivo al doble enlace C_1-C_2 así formado, tal y como se indica en el esquema 32, lo que está fundamentado en los razonamientos siguientes:



Esquema 32

a) Las condiciones de reacción empleadas son típicas de un mecanismo iónico, y los antecedentes bibliográficos no registran casos en que con ellas se haya detectado un proceso radicalico. Es especialmente difícil admitir que una adición de NBS en etanol y ácido sulfúrico pueda transcurrir vía radicales libres.

b) Con la mayoría de los sustratos utilizados se detecta la formación de productos de reacción del tipo C, procedentes de una eliminación de haluro de hidrógeno en el producto normal de adición e intermedios en la formación de los derivados D.

c) La deshidrohalogenación de los productos de adición está favorecida por la conjugación que se establece con el grupo amido, tal y como sucede en la isomerización del doble enlace de los aductos de cicloadición.

d) En las reacciones con haloazidas, que son aquellas en las que se obtienen más frecuentemente y con mayores

porcentajes derivados de los tipos C y D, se ha demostrado que la deshidrohalogenación alílica está muy favorecida en compuestos cíclicos, ya que la preferencia por la eliminación anti predomina sobre el efecto director del grupo azido⁸⁵.

e) Cambie y col. han obtenido en la reacción de haloazidas con esteroides alilazidas del tipo C, que tratadas con más cantidad de reactivo se transformaron rápidamente en los productos de adición D⁷⁴.

f) Como se comentará más adelante, la regioespecificidad en la adición electrófila al doble enlace C_1-C_2 que implica el esquema propuesto es la misma que se encuentra experimentalmente en las reacciones de adición a los productos de isomerización de los aductos.

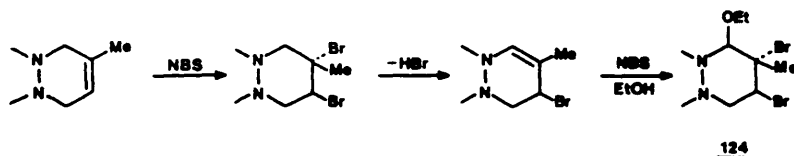
Por último, en las reacciones en las que el halógeno es bromo se obtienen, en ocasiones, los derivados dibromados A como subproductos, debido a una competencia del ión bromuro con el nucleófilo correspondiente. Tanto NBS como BrN_3 son reactivos que liberan siempre pequeñas cantidades de bromo molecular.

Esta discusión sirve de justificación general para la formación de los distintos tipos de productos de reacción en todos los sustratos, por lo que no consideramos necesario volver a incidir sobre ello en los apartados siguientes.

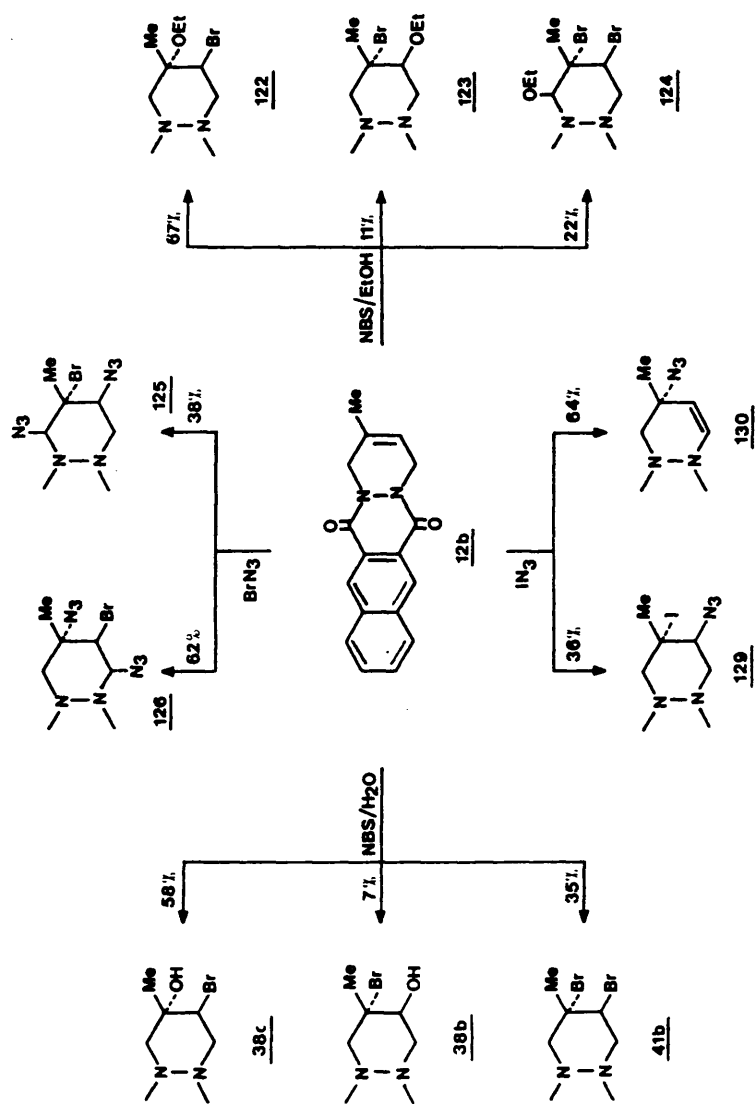
3.2.2 Aducto 2-metil sustituido como sustrato

En el esquema 33 se muestran los resultados obtenidos por reacción de este aducto con los distintos reactivos electrófilos empleados.

Las bromhidrinas regioisómeras 38b y 38c habían sido descritas en un trabajo anterior y se obtienen por calefacción de 12b con NBS en medio ácido sulfúrico acuoso, junto con el derivado dibromado 41b, en porcentajes 58:7:35. La reacción de 12b con NBS/etanol en medio ácido conduce al aislamiento de los derivados bromoetoxilados regioisómeros 122 y 123, y del t-2,c-3-dibromo-r-1-etoxi derivado 124 (67:11:22). Este último procede probablemente de la deshidrohalogenación del derivado dibromado, seguido de adición de bromo y etoxilo al doble enlace C₁-C₂, según se indica en el esquema 34. La reacción con NBS/etanol suele dar los más elevados porcentajes de adición de bromo al doble enlace y, por otra parte, se ha comprobado que los derivados dibromados de estos aductos diazatetracíclicos se deshidrohalogenan muy fácilmente¹⁰⁶.

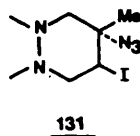
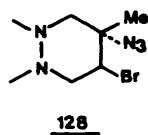
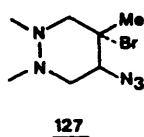


Esquema 34



Esquema 33

El tratamiento de 12b con BrN_3 conduce a los r-1,c-3-diazido-t-2-bromo derivados 125 y 126 con porcentajes de 38% y 62%. Estos compuestos deben proceder, respectivamente, de los dos regioisómeros inicialmente esperables en la adición, 127 y 128, vía deshidrohalogenación y posterior adición de bromo y azido.



En presencia de IN_3 , se obtiene una mezcla de t-3-azido-r-2-yodo derivado 129 y de la alilazida 130 en porcentajes de 36% y 64%. Esta última se origina por deshidrohalogenación del producto de adición 131, que es el regioisómero mayoritario debido al efecto inductivo del metilo, aunque no se aísla como tal en la reacción. Ya hemos comentado que las haloazidas vecinales en sistemas ciclohexánicos se deshidrohalogenan con gran facilidad a las correspondientes alilazidas⁸⁵. Los espectros de masas de los compuestos que se describen aquí por primera vez presentan iones moleculares y fragmentaciones acordes con las estructuras propuestas, que permiten conocer la naturaleza y el número de sustituyentes introducidos en el ciclo A. La posición y la orientación de dichos sustituyentes se han determinado mediante el estudio de sus espectros de ^1H -RMN, donde el empleo de técnicas de doble resonancia y las acusadas diferencias de desplazamien-

tos químicos entre las distintas señales han permitido la medida de todas las constantes de acoplamiento involucradas mediante una aproximación de primer orden. Los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento se detallan en las tablas 9 y 10. Para evitar un comentario exhaustivo de la determinación estructural y estereoquímica realizada para cada compuesto, resumimos a continuación de forma general los razonamientos utilizados.

- En todos los casos, salvo en los compuestos 126 y 130, se observa la existencia de un sistema AMX formado por los dos hidrógenos metilénicos en C_1 y el metínico en C_3 . En los compuestos sustituidos en C_1 se observa la presencia de un único protón a campo especialmente bajo, mientras que en los demás aparece un sistema AX correspondiente al grupo metileno.

- La magnitud de los desplazamientos químicos de los grupos metilo en C_2 permite identificar la naturaleza del sustituyente unido al mismo carbono ($\delta_{Me-C-Br}$, δ_{Me-C-I} = 1.9-2.2 ppm, δ_{Me-C-N_3} , $\delta_{Me-C-OEt}$ = 1.5-1.7 ppm). Por otra parte, el desplazamiento químico de H_1 es sustancialmente menor cuando el sustituyente en C_1 es un grupo etoxilo. De esta forma puede determinarse la secuencia de los sustituyentes en el ciclo.

- Las constantes de acoplamiento vecinal $J_{H_{4a}H_3}$ y $J_{H_{4e}H_3}$ oscilan entre 3 y 4 Hz, lo que indica la ausencia de acoplamiento axial-axial y, en consecuencia, una orientación axial para el sustituyente en C_3 . Lo mismo puede inferirse en 126 del pequeño valor obtenido para $J_{H_3H_4}$.

- Se comprueba que $J_{H_{4a}H_3}$ es menor que $J_{H_{4e}H_3}$, en contra de lo que en un principio cabía esperar según la relación de Karplusz. Ello se debe a la transcoplanaridad entre H_{4a} y el sustituyente electronegativo en C_3 , que disminuye el valor de $J_{H_{4a}H_3}$ ¹⁰⁷, tal y como se ha comprobado que sucede en derivados diazatetracíclicos análogos³², y constituye una prueba adicional del carácter axial del sustituyente en C_3 .

- Los espectros 1H -RMN de 300 MHz muestran la existencia de acoplamientos a larga distancia en W entre el protón metínico contiguo a nitrógeno y el protón en C_3 , que varían entre 0.8 y 1.4 ppm, y corresponden a una situación de coplanaridad para ambos hidrógenos¹⁰⁸. Estos acoplamientos aparecen tanto en los derivados sustituidos en C_1 como en los no sustituidos, y demuestran la disposición axial de los sustituyentes en C_1 y C_3 .

Los elevados valores de δ obtenidos para H_1 confirman la orientación ecuatorial de este protón, dentro del plano de desapantallamiento del carbonilo vecino.

- En los compuestos no sustituidos en C_1 se observa que las diferencias de desplazamiento químico entre los dos protones del grupo metileno en C_1 son sustancialmente mayores que las que se encuentran entre los protones del metileno en C_4 . Esto se ha interpretado en compuestos relacionados³³ considerando que al ser menores los requerimientos estéricos en el fragmento $C_3-C_4-N_5$ predomina el efecto distorsionante del grupo amido y se alcanza una situación de mayor planaridad, con lo que los hidrógenos metilénicos axiales se

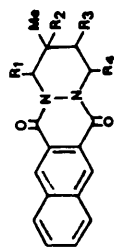


TABLA 9.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 12b (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	H _{1a}	H _{1e}	H ₃	H _{4a}	H _{4e}	Me-C ₂
<u>38b*</u>	H	Br	OH	H	-----> 3.8-4.8 (m) <-----	-----	-----	-----	-----	1.90 (s)
<u>38c*</u>	H	OH	Br	H	-----> 3.8-4.8 (m) <-----	-----	-----	-----	-----	1.50 (s)
<u>41b</u>	H	Br	Br	H	4.01 (d)	4.92 (dd)	4.70 (m)	4.56 (dd)	4.95 (dd)	2.01 (s)
<u>122</u>	H	OEt	Br	H	3.82 (d)	4.77 (dd)	4.32 (m)	4.38 (d)	4.90 (d)	1.50 (s)
<u>123</u>	H	Br	OEt	H	3.94 (d)	4.92 (d)	4.49 (m)	4.46 (dd)	4.81 (dd)	2.11 (s)
<u>124</u>	OEt	Br	Br	H	--	6.30 (s)	4.79 (m)	4.63 (dd)	4.95 (dd)	2.17 (s)
<u>125</u>	N ₃	Br	N ₃	H	--	6.74 (d)	4.11 (td)	4.46 (dd)	4.98 (dd)	2.19 (s)
<u>126</u>	H	N ₃	Br	N ₃	3.73 (d)	4.81 (dd)	4.36 (t)	--	6.93 (d)	1.70 (s)
<u>129</u>	H	I	N ₃	H	3.98 (d)	4.64 (dd)	4.54 (m)	3.75 (c)	4.60 (m)	2.20 (s)
<u>130</u>	H	N ₃	HC=CH	HC=CH	3.70 (d)	4.96 (dd)	5.40 (dd)	--	7.81 (d)	1.50 (s)

* Espectros realizados en DMSO-d_6

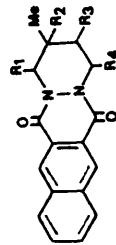


TABLA 10.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) Y ANGULOS DE TORSION ($^\circ$) EN EL CICLO DE
TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 12b

Compuesto	R_1	R_2	R_3	R_4	$\text{J}_{\text{H}_1\text{H}_1\text{e}}$	$\text{J}_{\text{H}_1\text{H}_3}$	$\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_4\text{a}}$	$\text{J}_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}}$	$\text{J}_{\text{H}_4\text{H}_4\text{e}}$	$\phi_{\text{H}_3\text{H}_4\text{e}}$	$\phi_{\text{H}_3\text{H}_4\text{a}}$
<u>41b</u>	H	Br	Br	H	14.3	1.4	3.0	3.6	13.8	54.6	305.4
<u>122</u>	H	OEt	Br	H	14.1	1.4	2.9	3.9	13.8	52.1	304.6
<u>123</u>	H	Br	OEt	H	14.4	--	2.8	2.5	13.4	69.2	311.3
<u>124</u>	OEt	Br	Br	H	--	1.0	6.4	4.3	13.6	49.4	329.4
<u>125</u>	N_3	Br	N_3	H	--	0.8	3.6	3.9	14.1	55.4	313.4
<u>126</u>	H	N_3	Br	N_3	13.7	1.8	--	2.1	--	67.9	--
<u>129</u>	H	I	N_3	H	14.3	0.8	3.5	3.6	13.5	55.4	311.2
<u>130</u>	H	N_3	$\text{HC}=\text{CH}$	$\text{HC}=\text{CH}$	13.5	1.3	--	8.2	--	--	--

aproximan al plano del grupo carbonilo, mientras que los ecuatoriales se alejan.

Mediante la aplicación de la ecuación de Altona¹⁰⁴ se han calculado los ángulos de torsión entre los protones en C₃ y C₄ a partir de los valores experimentales obtenidos para las constantes de acoplamiento. Los resultados se muestran en la tabla 10, y parecen indicar una mayor planaridad que la que correspondería a una forma de silla "pura" para el fragmento C₃-C₄-N₅, de acuerdo con lo comentado en el párrafo anterior. Como es lógico, en el compuesto 126 se observa un ángulo de torsión $\phi_{H_3H_{4e}}$ más elevado (67.9°), ya que la presencia del sustituyente en C₄ debe dar lugar a una mayor flexión del ciclo para minimizar su interacción con el carbonilo, de forma similar a como hemos visto que sucede en los aductos sustituidos en C₁.

De toda la evidencia anterior se concluye que las estructuras sintetizadas por primera vez son conformacionalmente homogéneas, y que los compuestos 122, 123, y 129 adoptan, en disolución de cloroformo, la disposición r-2-y,t-3-z que se muestra en la fig. 15, con los dos sustituyentes en orientación axial y, probablemente, en una forma de silla ligeramente aplanada en las proximidades de C₄. 124, 125 y 126 presentan la disposición r-1-y,t-3-z,c-2-y con los tres

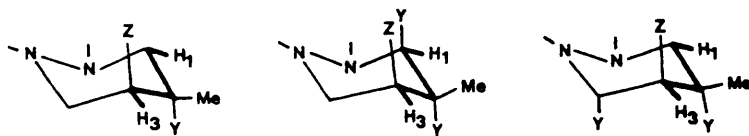


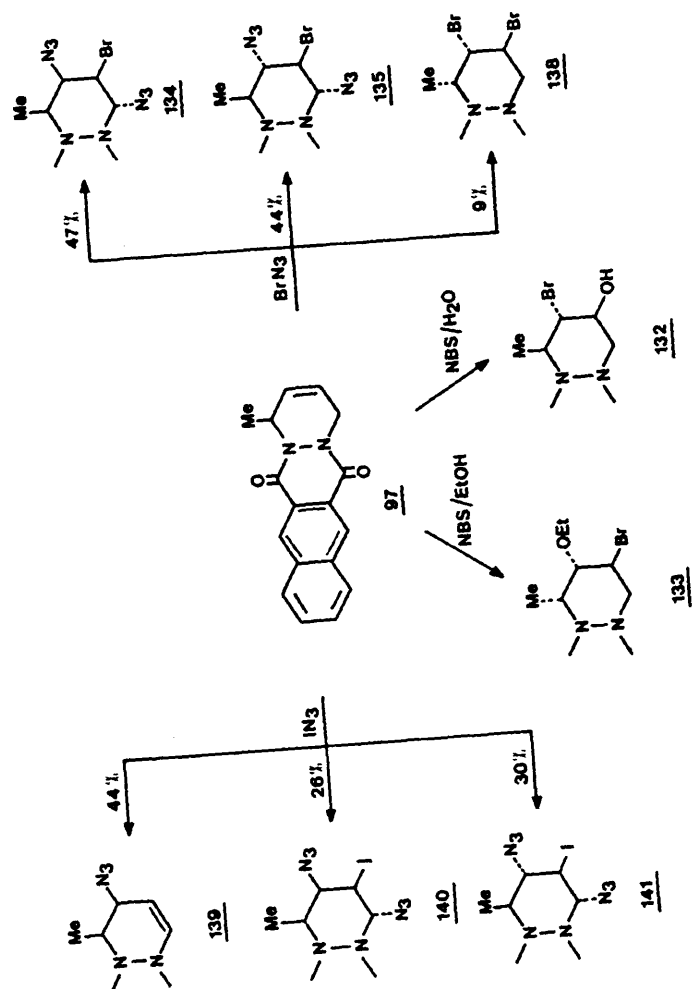
Fig. 15

sustituyentes axialmente orientados, lo que debe dar lugar a una mayor distorsión de la forma de silla para minimizar las interacciones estéricas carbonilo/sust. en C_1 y sust. en C_1 /sust. en C_3 . Es precisamente la presencia del grupo carbonilo la que permite una conformación con dos sust. voluminosos en disposición 1,3-diaxial.

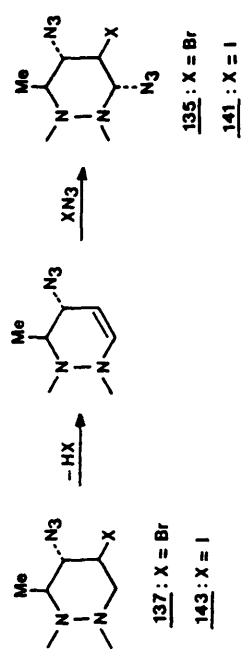
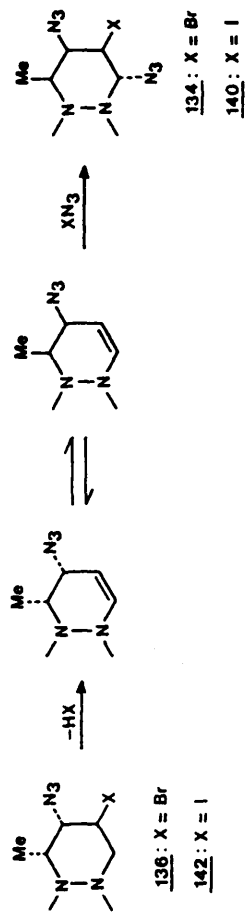
3.2.3 Aducto 1-metil sustituido como sustrato

Los productos de adición electrófila obtenidos a partir del aducto 1-metil sustituido, 97, se representan en el esquema 35.

La reacción con NBS en medio ácido acuoso ha sido descrita con anterioridad y conduce al t-2-bromo-c-3-hidroxi-r-1-metil derivado 132 como único producto identificable. Análogamente, en el tratamiento de 97 con NBS en medio ácido etanólico se obtiene de forma regioespecífica el t-3-bromo-c-2-etoxi-r-1-metil derivado 133 . Con azida de bromo en nitrómetano/diclorometano se identifica una mezcla de los derivados r-1,t-3-diazido-t-2-bromo-t-4-metil 134 y r-1,c-3-diazido-t-2-bromo-t-4-metil 135. De acuerdo con lo anteriormente establecido, estos compuestos deben proceder, respectivamente, de los productos de adición 136 y 137, tal y como se indica en el esquema 36, vía deshidrohalogenación a las alilazidas y posterior adición de una molécula de azida de bromo.



Esquema 35



Esquema 36

La formación de 134 implica el paso de una conformación de la alilazida con el C_1 -Me en orientación ecuatorial a otra con el grupo metilo axial, proceso obviamente favorecido por la disminución de impedimento estérico que implica el cambio de orientación del sustituyente en C_1 . También se aísla como subproducto de esta reacción el derivado dibromado 138, que no había sido previamente descrito. En la reacción se detectan otros dos productos, en porcentajes próximos al 5% que, al estar presentes en muy pequeñas cantidades, no han podido ser identificados.

En el tratamiento de 97 con IN_3 en acetonitrilo se identifican tres productos principales de reacción. Uno de ellos es la alilazida 139. Los otros dos son los r-1,t-3-diazido-t-2-iodo-t-4-metil 140 y r-1,c-3-diazido-t-2-iodo-t-1-metil derivados 141, de estructura relacionable con 134 y 135, y que deben formarse mediante el mismo esquema a partir de las yodoazidas isómeras 142 y 143. También, de modo similar a lo encontrado para la reacción con BrN_3 , se detecta la presencia de compuestos en porcentajes muy minoritarios de los que no se dispone de datos suficientes para su identificación.

La identificación de los productos de reacción se ha llevado a cabo de la forma habitual. Mediante los espectros IR se comprobó la presencia de los grupos azido, y los espectros de masas permiten conocer el número y naturaleza de los sustituyentes introducidos en el ciclo A. En las tablas 11 y 12 se muestran los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento 1H -RMN para los protones de este ciclo,

que permiten la determinación de la posición y orientación de los sustituyentes. Determinación que se ha llevado a cabo en base a los aspectos siguientes:

- La posición del átomo de halógeno en el ciclo se ha asignado teniendo en cuenta que las señales de los protones geminales a bromo o iodo aparecen a campo sustancialmente más bajo que las correspondientes a los protones geminales a un grupo azido o etoxilo, de acuerdo con la práctica habitual en la identificación de los productos de adición de especies pseudohalogénicas a ciclohexenos y compuestos relacionados ^{61,74,80}. A este respecto, resulta suficientemente ilustrativo comparar en la tabla 11 los desplazamientos químicos de H_2 y H_3 en el derivado 2,3-dibromado 138 con los reseñados para los mismos protones en el resto de los productos de adición.

- Al existir átomos de hidrógeno unidos a todos los carbonos del ciclo, la magnitud de las constantes de acoplamiento vecinales permite deducir la orientación de los sustituyentes. Los valores obtenidos para $J_{H_2H_3}$ y, en menor medida, para $J_{H_1H_2}$ en los compuestos 134 y 140 son atípicos para lo que es habitual en un acoplamiento axial-ecuatorial¹¹¹. De hecho, todos estos compuestos sustituidos en los cuatro átomos de carbono del ciclo deben presentar necesariamente deformaciones importantes respecto de la forma de silla, en las que se encuentran implicadas las interacciones sin-1,3-diaxiales, las $A^{1,3}$ entre los sustituyentes en C_1 y C_4 y los grupos carbonilo del anillo B, y también las "gauche" entre el grupo azido en C_2 y el átomo de halógeno

en C₃ en los compuestos 134 y 140. Lógicamente, la tensión estérica debe ser mayor en los iodo que en los bromo derivados, debido al mayor volumen del átomo de iodo, y ello parece reflejarse en los valores de $J_{H_2H_3}$ y $J_{H_3H_4}$, significativamente mayores en 140 (8.0 y 3.4 Hz) que en 134 (7.5 y 2.4 Hz). Por otra parte, no debe olvidarse que la presencia de un sustituyente electronegativo en disposición "gauche" respecto de uno de los protones que se acoplan, como sucede aquí con el grupo azido, incrementa el valor absoluto de J_{vic}^{104} . El carácter axial del C₂-azido en 135 y 141 permite que las constantes de acoplamiento vecinales sean en estos dos compuestos más próximas a los valores habituales¹¹⁰. No se observan acoplamientos en W a larga distancia debido, probablemente, a la ausencia de coplanaridad entre los protones ecuatoriales implicados que origina la distorsión respecto de la forma de silla.



<u>134</u> (X = Br, Y = N ₃): $\phi_{23} = 30.39$	<u>138</u> (X = Br, Y = Br): $\phi_{23} = 294.29$
$\phi_{12} = 315.92$, $\phi_{34e} = 63.48$	$\phi_{12} = 307.82$, $\phi_{34a} = 307.07$, $\phi_{34e} = 55.40$
<u>140</u> (X = I, Y = N ₃): $\phi_{23} = 26.74$	<u>133</u> (X = Br, Y = OEt): $\phi_{23} = 289.98c$
$\phi_{12} = 320.21$, $\phi_{34e} = 55.35$	$\phi_{12} = 315.62$, $\phi_{34a} = 305.47$, $\phi_{34e} = 59.46$

Fig. 16

Los ángulos de torsión calculados mediante la ecuación de Altona para 134 y 140, que se muestran en la fig. 16, indican que el fragmento $C_1-C_2-C_3-C_4$ está aplanado ($\theta_{23} = 30.39^\circ$ y 26.74°) siendo ese efecto mayor cuando el sustituyente es un átomo de iodo que cuando se trata de un bromo. Esta distorsión respecto de la forma de silla se debe, probablemente, a la interacción sin-1,3-diaxial entre los sustituyentes en C_1 y C_3 , que se incrementa con el tamaño del halógeno, por lo que se refleja en un incremento de la planaridad del ciclo. En los derivados que no presentan interacciones de este tipo, como el dibromado 138 o el bromoetoxilado 133, los ángulos de torsión son más próximos a lo esperable para una conformación de silla (fig. 16).

- Los compuestos disustituidos 133 y 138 deben presentar una menor tensión estérica y, efectivamente, en ellos se observa la existencia de acoplamientos en $W J_{H_{4e}H_2}$ (1.0 y 1.5 Hz) que demuestran el carácter axial de los sustituyentes en C_2 y C_3 , que se ve confirmado por la pequeña magnitud del acoplamiento $J_{H_{4a}H_3}$ (3.0 y 3.2 Hz), que indica una orientación ecuatorial para H_3 en ambos compuestos. Las constantes de acoplamiento medidas son también más acordes con lo que cabría esperar para una forma de silla. La asignación de la orientación del C_1 -Me en función del valor de J resulta en este caso menos segura, aunque $J_{H_1H_2}$ es claramente mayor que $J_{H_2H_3}$ en ambos casos; sin embargo, desde el punto de vista estereoquímico no es razonable suponer una adición estereoespecífica de bromo a un doble enlace por el lado más impedido de la molécula (lo que sucedería si el me-

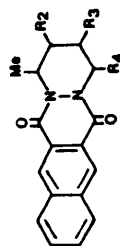


TABLA 11.- DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE ^1H (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_2	R_3	R_4	H_1	H_2	H_3	H_{4a}	H_{4e}	Me-C_1
<u>133</u>	OEt	Br	H	5.46 (m)	3.68 (m)	4.38 (m)	4.06 (dd)	4.93 (dc)	1.57 (d)
<u>134</u>	N_3	Br	N_3	4.89 (m)	3.84 (dd)	4.22 (dd)	6.59 (d)	--	1.50 (d)
<u>135</u>	N_3	Br	N_3	5.49 (m)	4.49 (dd)	4.62 (dd)	6.77 (d)	--	1.59 (d)
<u>138</u>	Br	Br	H	5.55 (m)	4.70 (m)	4.65 (m)	4.47 (dd)	4.98 (dc)	1.58 (d)
<u>139</u>	N_3	HC=CH		5.52 (m)	3.87 (dd)	5.60 (dd)	7.88 (d)	--	1.25 (d)
<u>140</u>	N_3	I	N_3	4.87 (m)	3.79 (dd)	4.27 (dd)	--	6.63 (d)	1.57 (d)
<u>141</u>	N_3	I	N_3	5.17 (m)	3.73 (t)	4.59 (dd)	--	6.66 (d)	1.52 (d)

TABLA 12.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) EN EL CICLO DE TETRAHIDROPIRIDAZINA

TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 97

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	J _{H₁Me}	J _{H₁H₂}	J _{H₂H₃}	J _{H₃H_{4a}}	J _{H₃H_{4e}}	J _{H_{4a}H_{4e}}	J _{H₂H_{4e}}
<u>133</u>	ORt	Br	H	7.2	3.4	2.3	3.0	3.0	14.5	1.0
<u>134</u>	N ₃	Br	N ₃	6.6	5.2	7.5	--	2.4	--	--
<u>135</u>	N ₃	Br	N ₃	6.8	3.4	4.5	--	3.3	--	--
<u>138</u>	Br	Br	H	7.5	3.2	2.5	3.2	3.5	14.2	1.5
<u>139</u>	N ₃	HC=CH		6.8	5.6	< 1	< 1	--	--	--
<u>140</u>	N ₃	I	N ₃	6.8	5.8	8.0	--	3.4	--	--
<u>141</u>	N ₃	I	N ₃	6.3	4.7	4.5	--	3.5	--	--

tilo fuese axial) y, además, las estructuras propuestas para 133 y 138 corresponden a los de los productos mayoritarios de adición directa de haloazidas al doble enlace, 136 y 137.

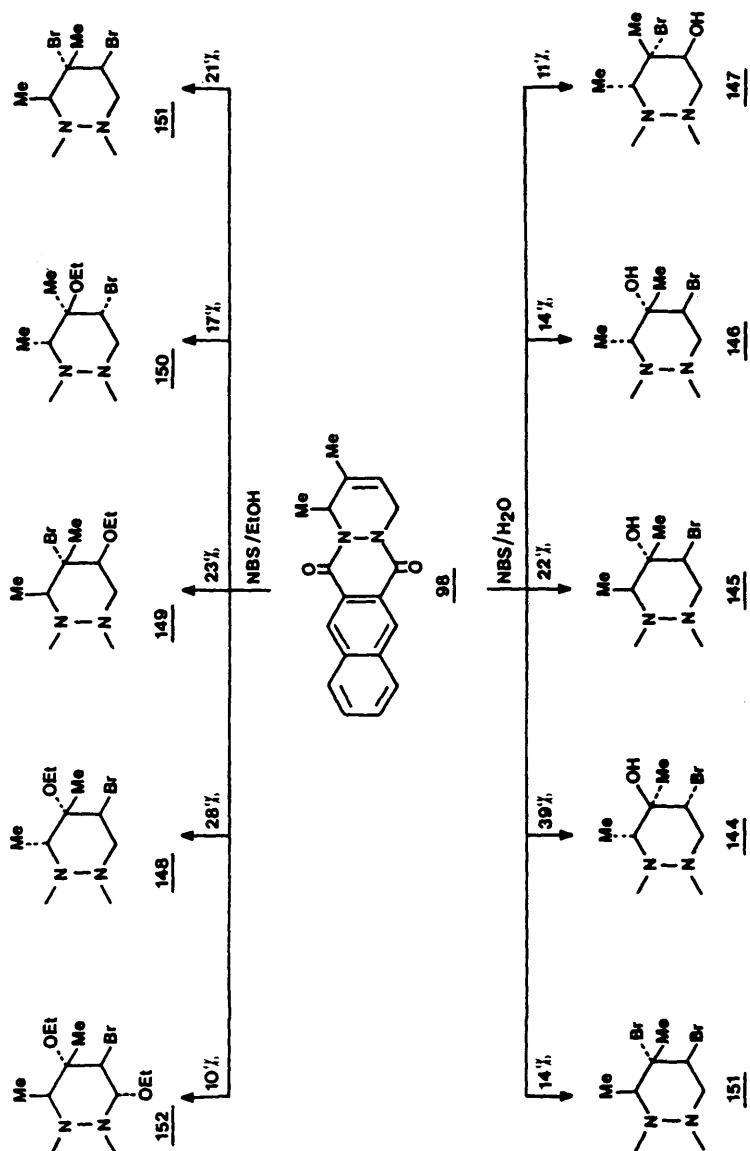
La existencia de compuestos con el grupo metilo en C_1 en una orientación ecuatorial entre los productos de adición a éste y otros aductos no debe resultar sorprendente, a pesar de la tensión estérica $A^{1,3}$ con el grupo carbonilo a que ello da lugar. Hay que tener en cuenta que la polisustitución en el ciclo A origina condicionamientos no existentes en los sustratos de partida, y que la orientación axial del C_1 -Me da lugar a una fuerte interacción estérica 1,3-diaxial entre dicho metilo y un sustituyente voluminoso en C_3 . Los modelos Deirdring muestran que son posibles disposiciones pseudoecuatoriales del metilo en C_1 en una forma de silla distorsionada donde se minimicen las distintas interacciones desestabilizantes de la molécula, por lo que la adición electrófila puede tener lugar sobre una conformación con el metilo pseudoecuatorialmente orientado, como se ha comprobado que sucede en otras reacciones similares de estos sistemas diazatetracíclicos³⁴.

3.2.4 Aducto 1,2-dimetil sustituido como sustrato

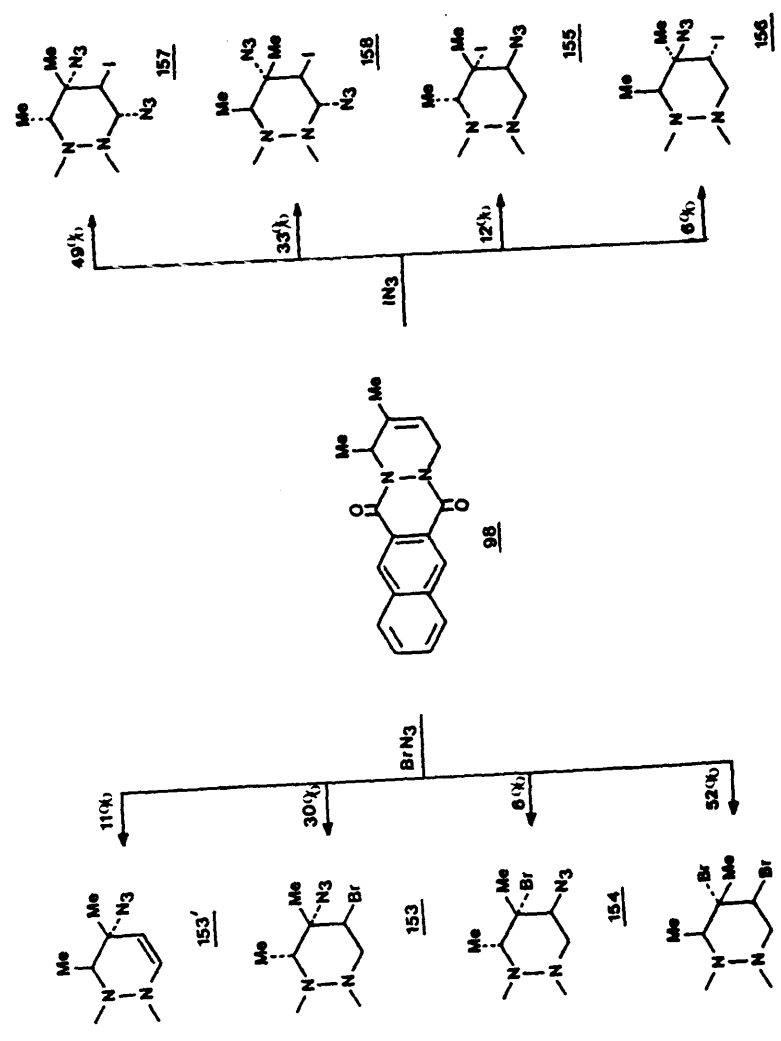
En el esquema 37a,b se muestran los resultados obtenidos en las reacciones de adición electrófila realizadas sobre este aducto.

Dos aspectos llaman la atención: en primer lugar, la variedad de productos de reacción es mayor que en ninguno de los otros sustratos empleados en este trabajo; por otra parte, el porcentaje de productos de deshidrohalogenación/adición es menor que en los casos anteriores.

El tratamiento de 98 con NBS en medio ácido acuoso conduce como producto mayoritario (39%) al c-3-bromo-t-2-hidroxi-r-1-metil derivado 144, y como minoritarios a las bromhidrinas estereo- y regiosómeras 145 (22%), 146 (14%) y 147 (11%). Se obtiene también un 14% del t-2,c-3-dibromo-r-1-metil derivado 151. Con NBS en medio ácido etanólico se identifican otros cinco componentes: como productos normales de adición se aíslan los t-3-bromo-c-2-etoxi-r-1-metil (148, 28%), t-2-bromo-c-3-etoxi-r-1-metil (149, 23%) y c-3-bromo-t-2-etoxi-r-1-metil (150, 17%) derivados y, por otra parte,



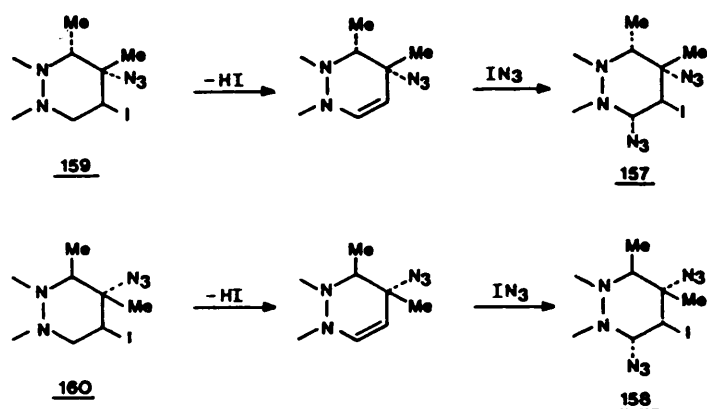
Esquema 37a



Esquema 37b

el dibromado 151 (22%). Una fracción minoritaria aislada en la cromatografía del bruto de reacción corresponde al c-3-bromo-t-2,t-4-dietoxi-r-1-metil derivado 152 (10%), que debe proceder de 148 por deshidrobromación y posterior adición transdiaxial de bromo y etoxilo.

La reacción con BrN_3 en nitrometano/diclorometano conduce al aislamiento de cuatro productos. El mayoritario es el mismo dibromoderivado 151 que se obtiene en la reacción con NBS/etanol (52%). Otros dos se obtienen en una misma fracción cromatográfica y se identifican como los c-2-azido-t-3-bromo-r-1-metil y t-3-azido-c-2-bromo-r-1-metil derivados 153 (30%) y 154 (6%). El cuarto se identifica como el t-2-azido-l-metil derivado, 153' (11%), que debe proceder de la deshidrohalogenación del t-2-azido-c-3-bromo-r-1-metil derivado formado inicialmente en la adición. Con IN_3 en acetónitrilo se obtienen cuatro compuestos. Dos de ellos, minoritarios, son los t-3-azido-c-2-iodo-r-1-metil y c-2-azido-t-3-iodo-r-1-metil derivados 155 (12%) y 156 (6%). Los dos componentes mayoritarios son los c-2,c-4-diazido-t-3-iodo-r-1-metil y t-2,t-4-diazido-c-3-iodo-r-1-metil derivados 157 (49%) y 158 (33%), y deben proceder de las yodoazidas 159 y 160 vía deshidrohalogenación y adición de una nueva molécula de reactivo (esquema 38). De hecho, 160, que sería el producto de adición más abundante, es el equivalente al compuesto mayoritario obtenido en la adición de BrN_3 , 153. Obsérvese que ni 155 (por el impedimento estérico que se crearía), ni 156 (por la orientación ecuatorial del halógeno) pueden experimentar deshidrohalogenación.



Esquema 38

La identificación de la estructura de los productos de adición se ha realizado fundamentalmente a partir de los datos de sus espectros de masas, que indican la naturaleza y número de los sustituyentes introducidos en el ciclo y, sobre todo, de los espectros de ^1H -RMN de 300 MHz (cuyos datos más relevantes para el ciclo A se resumen en las tablas 13 y 14), en base a las siguientes consideraciones:

- Los productos normales de adición presentan un sistema AMX formado por el grupo metileno en C_4 y el metino en C_3 con desplazamientos químicos muy diferenciados que permiten realizar un análisis de primer orden, y un protón aislado a campo bajo referible al metino en C_1 .

En los productos de deshidrohalogenación/adición aparece un sistema AX, donde el protón en C_4 se encuentra

fuertemente desapantallado y próximo a la zona de aromáticos, y el protón aislado en C_1 .

- La posición de los sustituyentes en el ciclo se ha determinado, como en casos anteriores, mediante la estimación de los desplazamientos químicos de los $Me-C_2$, que permiten determinar con certeza la naturaleza del sustituyente unido a ese carbono.

- La orientación de los sustituyentes en C_3 (y en C_2 , cuando se trata del producto de adición normal) se determina inequívocamente mediante la medida de las constantes de acoplamiento $J_{H_3H_{4a}}$, que indican claramente una relación ecuatorial-axial en todos los casos, excepto en los compuestos 144 (13.00 Hz), 150 (9.35 Hz) y 156 (9.20 Hz). El elevado valor de δ obtenido para H_4 indica en 152, 157 y 158 una disposición axial del sustituyente en C_4 .

- La existencia de acoplamientos en W a larga distancia entre H_1 y H_3 en los compuestos 145, 149 y 151 demuestra, por otra parte, la orientación axial del C_1-Me en todos ellos, y confirma la del sustituyente en C_3 . En el resto de los compuestos no sustituidos en C_4 no se observa este tipo de acoplamiento, lo que, salvo en el caso de 144, 150 y 156, donde el sustituyente en C_3 es ecuatorial, puede ser un indicio de que se ha modificado la orientación del metilo. La confirmación de que esta suposición es correcta viene dada por el valor de las constantes de acoplamiento J_{Me-H_1} . Es bien conocido que éste depende de las orientaciones respectivas del grupo metilo y del protón, lo que se utiliza frecuentemente como criterio de asignación de la orientación del sustituyente¹¹².

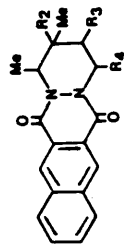


TABLA 13.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 98 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_2	R_3	R_4	H_1	H_3	H_{4a}	H_{4e}	Me-C_1	Me-C_2
<u>144</u>	OH	Br	H	5.34 (c)	4.65 (dd)	3.52 (dd)	5.32 (dd)	1.34 (d)	1.68 (s)
<u>145</u>	OH	Br	H	5.65 (m)	4.38 (m)	4.27 (dd)	4.87 (dd)	1.48 (d)	1.60 (s)
<u>146</u>	OH	Br	H	5.10 (c)	4.33 (m)	4.55 (dd)	5.08 (dd)	1.53 (d)	1.71 (s)
<u>147</u>	Br	OH	H	5.47 (c)	3.52 (m)	4.30 (dd)	5.06 (dd)	1.50 (d)	2.14 (s)
<u>214</u>	Br	OH	H	5.45 (dc)	3.52 (m)	4.30 (m)	5.30 (dd)	1.47 (d)	2.13 (s)

(continúa)

TABLA 13.- Continuación

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	H ₁	H ₃	H _{4a}	H _{4e}	Me-C ₁	Me-C ₂
<u>148</u>	OEt	Br	H	5.23 (m)	4.22 (t)	4.40 (dd)	4.87 (dd)	1.45 (d)	1.51 (s)
<u>149</u>	Br	OEt	H	5.33 (m)	3.81 (dd)	4.03 (dd)	5.08 (dd)	1.17 (d)	1.99 (s)
<u>150</u>	OEt	Br	H	5.36 (c)	4.21 (t)	4.45 (dd)	5.19 (dd)	1.32 (d)	1.51 (s)
<u>151</u>	Br	Br	H	5.42 (m)	4.72 (m)	4.47 (dd)	5.23 (dd)	1.50 (d)	2.17 (s)
<u>152</u>	OEt	Br	OEt	5.38 (m)	4.40 (m)	--	6.42 (s)	1.40 (d)	1.16 (s)
<u>153</u>	Br	N ₃	H	5.48 (m)	4.78 (m)	4.57 (dd)	5.29 (dd)	1.58 (d)	1.73 (s)
<u>154</u>	Br	N ₃	H	5.40 (m)	4.22 (m)	4.30 (dd)	5.17 (dd)	1.42 (d)	2.14 (s)
<u>155</u>	I	N ₃	H	5.42 (c)	4.22 (m)	4.41 (dd)	5.22 (dd)	1.39 (d)	2.40 (s)
<u>156</u>	N ₃	I	H	5.46 (m)	4.43 (m)	4.24 (dd)	5.25 (dd)	1.25 (d)	1.44 (s)
<u>157</u>	N ₃	I	N ₃	4.88 (m)	4.40 (d)	--	6.68 (d)	1.48 (d)	1.70 (s)
<u>158</u>	N ₃	I	N ₃	5.41 (c)	4.67 (d)	--	6.72 (d)	1.31 (d)	1.56 (s)
<u>153'</u>	N ₃	--	H	6.45 (m)	6.60 (s)	7.90 (s)	--	1.35 (d)	1.25 (s)

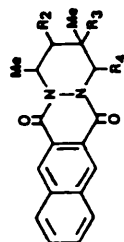


TABLA 14.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO $^1\text{H-RMN}$ (Hz) EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 98

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	J _{H₁Me}	J _{H₁H₃}	J _{H₃H_{4a}}	J _{H₃H_{4e}}	J _{H_{4a}H_{4e}}
<u>144</u>	OH	Br	H	7.2	--	13.0	5.6	13.5
<u>145</u>	OH	Br	H	6.8	= 0.5	2.3	1.4	15.7
<u>146</u>	OH	Br	H	7.3	--	3.2	3.8	14.5
<u>147</u>	Br	OH	H	7.2	--	2.3	2.6	12.0
<u>214</u>	Br	OH	H	6.8	1.5	= 1.5	2.3	11.8

(continúa)

TABLA 14.- Continuación

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	J _{H₁Me}	J _{H₁H₃}	J _{H₃H_{4a}}	J _{H₃H_{4e}}	J _{H_{4a}H_{4e}}
<u>148</u>	OEt	Br	H	7.4	--	3.8	3.8	14.3
<u>149</u>	Br	OEt	H	6.2	1.2	2.4	2.5	13.2
<u>150</u>	OEt	Br	H	7.2	--	9.3	5.8	14.3
<u>151</u>	Br	Br	H	6.9	0.8	1.5	2.0	14.5
<u>152</u>	OEt	Br	OEt	6.9	1.1	--	1.5	--
<u>153</u>	Br	N ₃	H	7.3	--	3.1	2.3	14.6
<u>154</u>	Br	N ₃	H	7.3	--	2.8	2.2	14.2
<u>155</u>	I	N ₃	H	7.2	--	2.8	2.4	13.8
<u>156</u>	N ₃	I	H	6.9	--	9.2	1.7	13.6
<u>157</u>	N ₃	I	N ₃	7.5	--	3.2	--	--
<u>158</u>	N ₃	I	N ₃	6.9	--	2.7	--	--
<u>153'</u>	N ₃	--	H	6.2	1.2	--	--	--

En los derivados en los que el metilo está axialmente orientado, es posible una disposición antiperiplanar del nitrógeno cabeza de puente y los protones del grupo metilo (fig. 17), que debe disminuir el valor algebraico de J^{107} . Ello no sucede en aquéllos que tienen el metilo en orientación ecuatorial, ya que la inspección de los correspondientes modelos Deirdring muestra que una disposición semejante sólo sería posible a costa de que uno de los hidrógenos del metilo interaccionase directamente con el grupo carbonilo, en una situación fuertemente desfavorecida desde el punto de vista estérico. En efecto, puede observarse en la tabla 14 que los compuestos para los que se supone una orientación Me-ecuatorial presentan valores de J_{MeH_1} superiores a los encontrados para el resto de los productos de adición y, en cualquier caso, por encima de 7 Hz. Aún

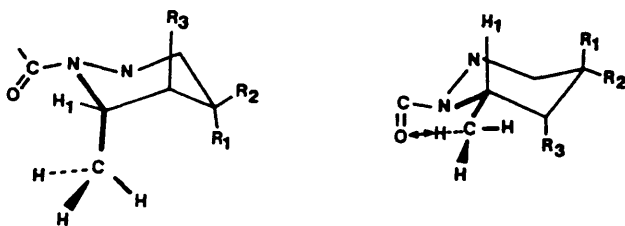


Fig. 17

más, si se comparan estos resultados con los expuestos en el apartado anterior para los productos de adición al aducto 1-metil sustituido 95, puede comprobarse que los valores de J_{H_1Me} más elevados de la tabla 12 (7.2 y 7.5 Hz) corresponden a los compuestos 133 y 138, que son los únicos derivados de 95 a los que se ha asignado, en base a otros razonamientos, una orientación ecuatorial para el Me- C_1 . Como se verá

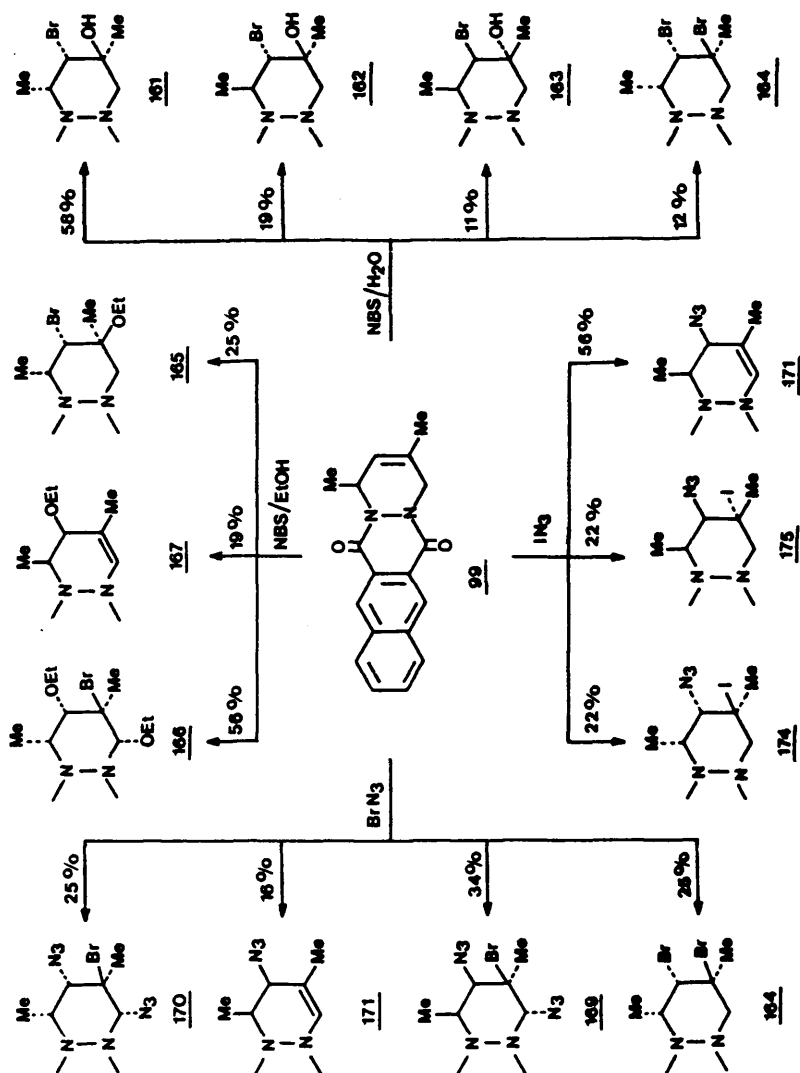
más adelante, a idénticas conclusiones se llega en los productos de adición al isomerizado del aducto 1,3-dimetil sustituido (apartado 3.2.9), donde la orientación del grupo metilo se conoce de forma inequívoca. Parece, por tanto, que la magnitud de este acoplamiento vecinal puede utilizarse también como un criterio más en la asignación estereoquímica.

En esta serie de compuestos no se ha aplicado la ecuación de Altona, al existir solamente acoplamiento vecinal entre dos protones del ciclo de tetrahidropiridazina.

3.2.5 Aducto 1,3-dimetil sustituido como sustrato

En el esquema 39 se representa la distribución de productos obtenida a partir de este aducto. En la reacción con NBS en medio ácido acuoso se aíslan cuatro compuestos. Tres de ellos se identifican como productos de adición de bromo e hidroxilo al doble enlace C_2-C_3 , y se asignan como c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-metil (triecuatorial, 161, 58%), t-2-bromo-c-3-hidroxi-r-1-metil (162, 19%) y c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-metil (triaxial, 163, 11%) derivados. El cuarto es el derivado dibromado 164 (12%). En la reacción se detecta la presencia de dos compuestos muy minoritarios, en los que el valor de δ encontrado para los grupos C_3 -Me (1.64 y 1.61 ppm) parece indicar la existencia de un grupo hidroxilo en C_3 , pero de los que no se dispone de datos suficientes para su identificación.

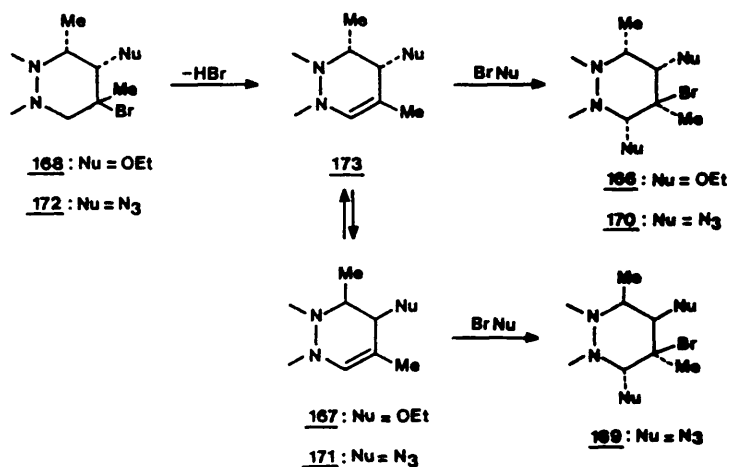
Con NBS en medio ácido etanólico se obtienen tres productos que, debido a su diferente estructura, se separan



Esquema 39

sin dificultad por cromatografía preparativa de capa fina. Se trata de los c-2-bromo-t-3-etoxi-r-1-metil (165, 25%), t-3-bromo-c-2,4-dietoxi-r-1-metil (166, 56%) y c-2-etoxi-r-1-metil (167, 19%) derivados. El compuesto 166 debe proceder de 168, vía deshidrohalogenación y posterior adición de una nueva molécula de reactivo (esquema 40).

El tratamiento de 99 con azida de bromo en diclorometano/nitrometano conduce a la obtención de los r-1-t-3-diazido-t-2-bromo-t-4-metil (169, 34%) y r-1,c-3-diazido-t-2-bromo-c-4-metil (170, 25%) derivados, la c-alilazida 171 (16%) y el dibromoderivado 164, que se aísla también en la reacción con NBS/H₂O. Los compuestos 169-171 deben proceder todos ellos del c-2-azido-t-3-bromo-r-1-metil derivado 172 de la forma que se indica en el esquema 40 (la alilazida 171 se encuentra en una situación estéricamente más favorecida que 173, debido a la orientación pseudoaxial del metilo en C₁).



Esquema 40

Finalmente, con IN_3 en acetonitrilo se identifican los productos de adición normal c-2-azido-t-3-iodo-r-1-metil triecuatorial (174, 22%) y triaxial (175, 22%), junto con la misma alilazida 171 que se obtiene en la reacción con BrN_3 , aunque en este caso el porcentaje es mucho más elevado (56%). Se observa la presencia de otros dos componentes minoritarios en la misma fracción cromatográfica en que aparecen 174 y 175 que, debido a su pequeño porcentaje en la mezcla, no han podido ser identificados.

Puede comprobarse que, tanto con éste como con los otros sustratos, en las reacciones con azida de bromo suelen obtenerse mayores porcentajes de los productos que implican una segunda adición de reactivo que en las llevadas a cabo con azida de iodo. Ello es, sin duda, debido a que el Br^+ es un reactivo con mayor carácter electrófilo que el I^+ . Por otra parte, el porcentaje de alilazidas suele ser mayor cuando se emplea IN_3 , lo que se justifica por la mayor facilidad que presenta un yoduro de alquilo para dar lugar a deshidrohalogenación frente a un bromuro de alquilo de las mismas características.

La identificación estructural de los productos de adición se ha realizado de la forma habitual. Los espectros IR indican la presencia de los grupos azido o hidroxilo en los derivados correspondientes. Mediante los espectros de masas se comprueba el número y naturaleza de los sustituyentes introducidos. Los espectros ^1H -RMN, cuyos datos más significativos para el ciclo A se muestran en las tablas 15 y 16, permiten asignar la posición y orientación de estos sustituyentes en base a las siguientes consideraciones:

- Los protones del ciclo de tetrahidropiridazina terminal aparecen como un sistema AX constituido por H_1 y H_2 , cuyas señales están diferenciadas entre sí debido al mayor desapantallamiento de H_1 respecto de H_2 , y una pareja de dobletes correspondiente a los hidrógenos metilénicos en C_4 , también diferenciados por su distinta disposición respecto del grupo carbonilo. En algunos casos, H_2 y H_{4e} aparecen como dobletes de dobletes, debido al acoplamiento a larga distancia entre ambos. En los derivados sustituidos en C_4 , H_4 aparece como un singlete muy desapantallado (6-7 ppm) donde $\delta_{CH-OEt} > \delta_{CH-N_3}$. En la alilazida 171, el protón etilénico se encuentra solapado con la parte aromática a 7.50 ppm.

- Los valores de desplazamientos químicos encontrados para los metilos en C_3 conducen a la identificación de la naturaleza del sustituyente unido al mismo átomo de carbono y, como consecuencia, a la del unido a C_2 . En los productos de reacción sustituidos en C_4 , el valor de para H_4 confirma que el sustituyente es un grupo etoxilo o azido.

- Las constantes de acoplamiento $J_{H_1H_2}$ indican el tipo de relación existente entre el metilo en C_1 y el sustituyente en C_2 . Se observan valores de J_{HaHe} relativamente elevadas en varios casos, debido probablemente a deformaciones del ciclo A originadas por las diversas interacciones estéricas existentes.

- Las magnitudes de las constantes de acoplamiento J_{MeH_1} se han utilizado para comprobar la orientación del metilo en C_1 , de acuerdo con los razonamientos descritos en el

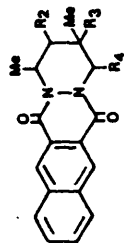


TABLA 15.- DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION A 99 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_2	R_3	R_4	H_1	H_2	H_{4a}	H_{4e}	Me-C_1	Me-C_3
<u>161</u>	Br	OH	H	5.25 (o)	3.42 (d)	3.57 (d)	5.10 (d)	1.33 (d)	1.56 (s)
<u>162</u>	Br	OH	H	5.70 (o)	3.33 (dd)	3.82 (d)	4.82 (dd)	1.48 (d)	1.61 (s)
<u>163</u>	Br	OH	H	5.57 (o)	3.20 (d)	4.07 (d)	4.92 (d)	1.55 (d)	1.68 (s)
<u>164</u>	Br	Br	H	5.65 (o)	4.73 (m)	3.91 (d)	5.00 (dd)	1.66 (d)	2.10 (s)
<u>165</u>	Br	OEt	H	5.44 (o)	4.20 (dd)	3.54 (d)	4.96 (dd)	1.49 (d)	1.40 (s)
<u>166</u>	OEt	Br	OEt	5.36 (o)	3.48 (dd)	--	6.13 (d)	1.42 (d)	1.95 (s)
<u>167</u>	OEt	HC=CH		5.66 (o)	3.66 (d)	--	7.58 (d)	1.30 (d)	2.10 (s)
<u>169</u>	N_3	Br	N_3	4.95 (o)	3.85 (d)	--	6.66 (s)	1.51 (d)	2.03 (s)
<u>170</u>	N_3	Br	N_3	5.25 (o)	3.53 (d)	--	6.41 (s)	1.56 (d)	2.01 (s)
<u>171</u>	N_3	HC=CH		5.53 (o)	3.97 (m)	--	7.50 (d)	1.16 (d)	2.08 (s)
<u>174</u>	I	N_3	H	5.40 (o)	4.28 (dd)	4.42 (d)	4.66 (dd)	1.70 (d)	1.94 (s)
<u>175</u>	I	N_3	H	5.54 (o)	3.89 (d)	4.02 (d)	4.14 (d)	1.84 (d)	2.15 (s)
<u>213</u>	OH	Br	H	5.27 (m)	4.26 (d)	4.24 (d)	4.04 (d)	1.59 (d)	2.00 (s)

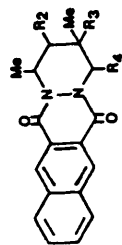


TABLA 16.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (H_2) EN EL CICLO DE TETRAHIDROPIRIDAZINA TERMINAL.
DE LOS PRODUCTOS DE ADICION A 99

Compuesto	R ₂	R ₃	R ₄	$J_{\text{H}_1\text{Me}}$	$J_{\text{H}_1\text{H}_2}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_4\text{e}}$	$J_{\text{H}_4\text{aH}_4\text{e}}$
161	Br	OH	H	7.5	4.9	--	14.2
162	Br	OH	H	6.8	2.2	1.4	13.9
163	Br	OH	H	6.8	5.7	--	13.9
164	Br	Br	H	7.5	3.8	= 1.5	15.0
165	Br	OEt	H	7.2	3.6	0.9	13.9
166	OEt	Br	OEt	7.2	3.6	2.2	--
167	OEt	HC=CH		6.0	1.6	--	--
169	N ₃	Br	N ₃	6.7	4.2	--	--
170	N ₃	Br	N ₃	7.2	4.6	--	--
171	N ₃	HC=CH		6.7	1.2	--	--
174	I	N ₃	H	7.2	2.8	1.4	14.1
175	I	N ₃	H	6.9	4.2	--	15.0

apartado anterior para los derivados del aducto 1,2-dimetil sustituido.

- En las ampliaciones de los espectros de 300 MHz correspondientes a los compuestos 162, 164, 165, 166 y 174 se observa la existencia de acoplamientos en W a larga distancia (de 0.9 a 2.2 Hz) entre los protones H_2 y H_{4e} , lo que demuestra el carácter axial de los sustituyentes unidos a dichas posiciones, de acuerdo con las predicciones realizadas para la orientación de los mismos en base a los razonamientos expuestos más arriba. No sucede así en la dibromoazida 170, pero la sustitución en C_4 por un grupo azido, con interacción 1,3-sin-diaxial con el azido en C_2 , debe dar lugar a una deformación elevada del ciclo, con lo que puede ser explicable el resultado negativo. No se observa acoplamiento en W en ninguno de los compuestos en los que la asignación estereoquímica realizada no permite la coplanaridad entre H_2 y H_{4e} .

- Finalmente, en los compuestos 163 ó 175, donde existe una interacción sin-1,3-diaxial entre los dos grupos metilo, puede comprobarse que los valores de δ_{Me-C_3} son mayores que los encontrados para, respectivamente, 161 y 162 ó 174, que poseen los mismos sustituyentes en C_2 y C_3 . El mayor desapantallamiento de 163 ó 175 se debe a la interacción metilo/metilo¹¹², que no existe en los otros compuestos, y constituye una prueba adicional de las asignaciones realizadas.

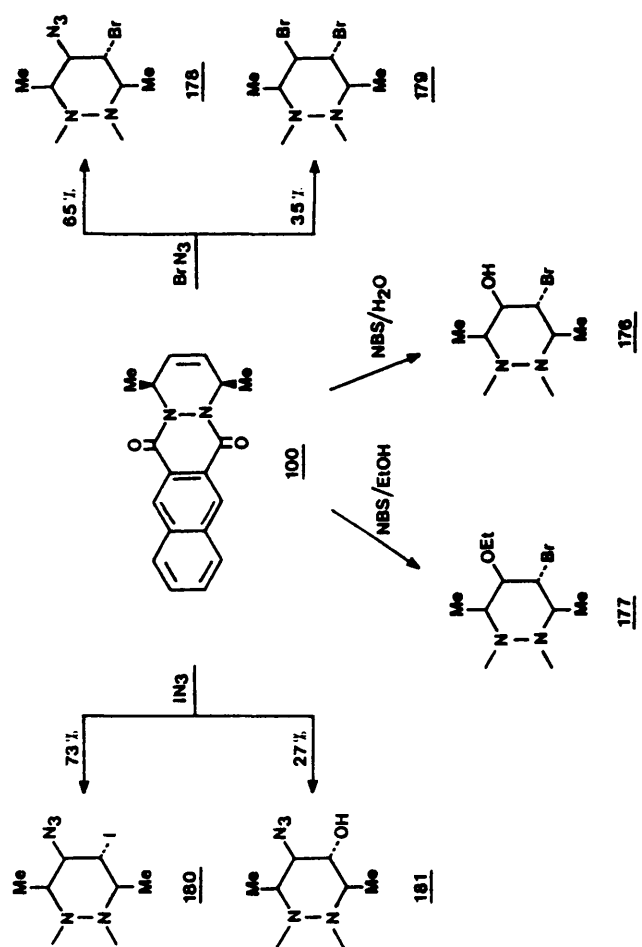
3.2.6 Aducto cis-1,4-dimetil sustituido como sustrato

La distribución de productos obtenida en las reacciones de adición electrófila realizadas sobre este aducto se muestra en el esquema 41. Puede observarse que las reacciones son más selectivas que en los casos anteriormente estudiados, aislándose una menor variedad de productos.

En la reacción con NBS en medio ácido acuoso se identifica como único producto de reacción el t-2-bromo-c-3-hidroxi-r-1,c-4-dimetil derivado 176.

Con NBS en medio ácido etanólico se obtiene, también de forma específica, el t-2-bromo-c-3-etoxi-r-1,c-4-dimetil derivado 177.

El tratamiento de 100 con BrN_3 en diclorometano/nitrometano origina el c-2-azido-t-3-bromo-r-1,c-4-dimetil derivado 178 como producto mayoritario (65%) y, como minoritario, el derivado dibromado 179, con un rendimiento del 35%. Con IN_3 en acetonitrilo se identifican el c-2-azido-t-3-iodo-r-1,c-4-dimetil derivado 180 (73%) y, en mucha menor proporción, la hidroxiazida 181 (27%). En ambas reacciones se detecta la presencia de productos minoritarios, que no llegan a poder identificarse. La formación de 181 como subproducto en la reacción con IN_3 no tiene lugar durante la reacción de adición electrófila propiamente dicha, sino en la etapa de aislamiento y purificación del producto de adición, mediante una sustitución del átomo de iodo por hidroxilo. Es un subproducto muy frecuente en las reacciones de adición electrófila de IN_3 a dobles enlaces, en el que la sustitución se produce con retención de la configuración⁷⁴.



Esquema 41

Puede observarse en el esquema 41 que se ha asignado en todos los casos al átomo de halógeno (hidroxilo en 181) una disposición trans respecto de los grupos metilo. A continuación, comentaremos la estereoquímica de los productos de reacción, deducida fundamentalmente a partir de sus datos de RMN protónica, que se resumen en las tablas 17 y 18.

Los espectros de todos los compuestos, muy similares entre sí, presentan dos multipletes a campo bajo (5-6 ppm) correspondientes a los hidrógenos en C₁ y C₄, y otras dos señales a campo más alto (3.3 a 4.6 ppm) que aparecen como dobles dobles y son asignables a los hidrógenos en C₂ y C₃. Los desplazamientos químicos medidos para estos dos protones permiten identificar cuál es el sustituyente geminal, ya que para un mismo compuesto $\delta_{\text{H-C-I}} > \delta_{\text{H-C-Br}} > \delta_{\text{H-C-OH}} > \delta_{\text{H-C-N}_3} > \delta_{\text{H-C-OEt}}$ ^{74,80}. Por otra parte, mediante la medida de las constantes de acoplamiento pueden determinarse cuál de las dos señales a campo bajo corresponde al hidrógeno vecino a halógeno, y también diferenciar cuál es el grupo metilo en posición contigua a cada uno de los sustituyentes. De esta forma puede asignarse cada señal del espectro a un determinado protón o grupo de la molécula.

La estereoquímica de la reacción de cicloadición nos indica que los dos grupos metilo están orientados hacia el mismo lado del ciclo. Los resultados obtenidos para el aducto de partida en base a datos espectroscópicos y de rayos X predicen para los productos de adición electrófila una conformación alejada de la de silla y próxima a bote. Como veremos, los datos obtenidos se ajustan en buena medida a esta suposición.

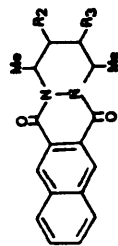


TABLA 17.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS $^1\text{H-RMN}$ EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL
 DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 100 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_2	R_3	H_1	H_2	H_3	H_4	Me-C_1	Me-C_4
<u>176</u>	OH	Br	4.82 (m)	4.35 (dd)	6.05 (dd)	5.76 (o)	1.66 (d)	1.72 (d)
<u>177</u>	OEt	Br	5.14 (m)	4.02 (dd)	4.17 (dd)	5.84 (m)	1.78 (d)	1.72 (d)
<u>178</u>	N_3	Br	5.10 (m)	4.06 (dd)	4.52 (dd)	5.38 (m)	1.70 (d)	1.70 (d)
<u>179</u>	Br	Br	5.22 (m)	4.45 (dd)	4.62 (dd)	5.95 (m)	1.85 (d)	1.68 (d)
<u>180</u>	N_3	I	5.02 (m)	3.74 (dd)	4.53 (dd)	5.36 (m)	1.59 (d)	1.60 (d)
<u>181</u>	N_3	OH	3.95 (m)	4.22 (m)	3.86 (m)	5.23 (m)	1.58 (d)	1.58 (d)
<u>182</u>	- O -	-	5.52 (m)	3.46 (m)	3.46 (m)	5.52 (m)	1.52 (d)	1.52 (d)
<u>183</u>	- O -	-	5.55 (m)	3.68 (m)	3.68 (m)	5.55 (m)	1.50 (d)	1.50 (d)

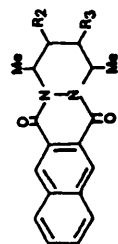
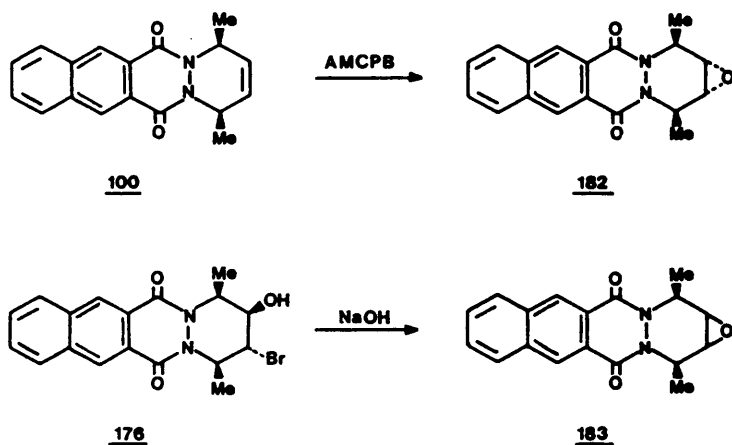


TABLA 18.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO $^1\text{H-RMN}$ (Hz) Y ANGULOS DE TORSION ($^\circ$) EN EL CICLO DE TETRAHIDROPIRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 100

Compuesto	R ₂	R ₃	J _{H₁Me₁}	J _{H₁H₂}	J _{H₂H₃}	J _{H₃H₄}	J _{H₄Me₄}	♦ H ₁ H ₂	♦ H ₂ H ₃	♦ H ₃ H ₄
<u>176</u>	OH	Br	6.8	1.8	4.8	3.7	7.0	290.67	46.70	40.96
<u>177</u>	OEt	Br	6.5	3.2	9.2	4.2	6.5	298.50	166.78	234.60
<u>178</u>	N ₃	Br	6.8	4.0	4.0	4.8	6.8	308.81	49.90	41.48
<u>179</u>	Br	Br	6.9	2.8	10.4	4.4	7.2	297.90	170.70	233.30
<u>180</u>	N ₃	I	7.0	4.0	5.0	4.0	7.0	309.37	45.99	46.88
<u>181</u>	N ₃	OH	6.7	2.5	3.0	5.5	6.7	58.30	60.69	317.59
<u>182</u>	- O -	-	7.2	1.4	--	1.4	7.2	--	--	--
<u>183</u>	- O -	-	6.8	4.2	--	4.2	6.8	--	--	--

Para disponer de más elementos de juicio sobre la orientación del átomo de halógeno en la bromhidrina 176 se realizaron las reacciones del esquema 42. Por tratamiento del aducto 100 con ácido m-cloroperbenzoico se obtiene como único producto de reacción el epóxido 182, que de acuerdo con la estereoquímica de la epoxidación en ciclohexenos alquilsustituídos presenta una disposición trans del ciclo oxiránico respecto de los dos grupos metilo¹¹³. Cuando la bromhidrina 176 se trata con NaOH acuoso a 40°C se obtiene de forma específica un epóxido, 183, que no es el mismo com-



Esquema 42

puesto aislado en la oxidación del aducto. Los espectros ¹H-RMN de los dos epóxidos son muy similares, indicando en am-

bos casos una gran simetría molecular, y la diferencia principal se encuentra en los valores de las constantes de acoplamiento entre los protones del ciclo oxiránico y los vecinales en C_1 y C_4 , más elevados en 183 (4.2 Hz) que en 182 (2.4 Hz). La inspección de los modelos Deirdring señala ángulos próximos a 90° para el isómero trans y de unos 40° para el cis que, consecuentemente, debe presentar valores mayores de J_{vic} . Ello confirma el carácter cis del anillo oxiránico en 183. Consecuentemente, el halógeno adopta una disposición trans respecto de los grupos metilo en la bromhidrina 176.

De acuerdo con estos resultados, cabe esperar para 176 una representación como en la utilizada en la fig. 18, en una conformación de bote torsionado que minimice las interacciones entre los dos grupos metilo y el hidroxilo, todos ellos dirigidos hacia el mismo lado del plano y donde, por tanto, el grupo hidroxilo se separa en lo posible de ambos metilos. Los datos de las tablas 17 y 18 apoyan esta

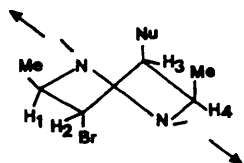


Fig. 18

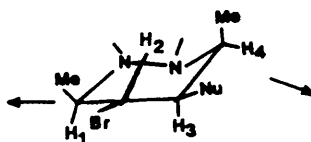


Fig. 19

idea. El valor de $J_{H_1H_2}$ es más pequeño que los correspondientes a $J_{H_2H_3}$ y $J_{H_3H_4}$, que son muy similares entre sí. Esto es acorde con las diferencias de los ángulos de torsión entre dichos protones en una conformación de bote torsionado, donde el vértice C_3 se aplane para disminuir las tensiones estéricas originadas por la orientación del grupo hidroxilo¹¹⁵. El protón H_4 está más desapantallado que H_1 (0.94 ppm), al presentar interacción sin-1,3 con el halógeno en C_2 y sobre todo, por encontrarse dentro del cono de desapantallamiento del grupo carbonilo vecino, mientras que H_1 queda lejos de dicha zona (en la fig. 18 se indica mediante flechas la línea aproximada en que se sitúan los dos grupos carbonilo $C=O$). Los dos grupos metilo aparecen a campo más bajo de lo habitual para un metilo en C_1 (1.66 y 1.72 ppm), debido a la interacción 1,4 existente entre ellos y a la presencia del grupo hidroxilo en la misma cara de la molécula.

La similitud existente entre los datos espectroscópicos de las azidas 178, 180 y 181 y los comentados más arriba para la bromhidrina 176 indica que sus características estereoquímicas deben ser muy parecidas, y a estos compuestos son aplicables los mismos razonamientos allí empleados. Para intentar disponer de más datos sobre los aspectos conformacionales se ensayó la utilización del efecto nuclear Overhauser (NOE)¹¹⁵ mediante la irradiación de la señal correspondiente a los dos grupos metilo en la bromoazida 178. Pudo observarse que las señales de los protones geminales a bromo y azido experimentaron NOEs de 9 y 7% respectivamente.

Aunque ambos valores son próximos y el dato no es por ello muy significativo, el hecho de que sea ligeramente mayor el obtenido para el hidrógeno geminal a bromo parece apoyar también la estereoquímica propuesta, ya que ese hidrógeno se encuentra en disposición cis respecto del metilo vecinal favoreciéndose la interacción espacial en mayor medida que en el hidrógeno geminal a OH, con una orientación trans respecto del metilo en C₄.

Los ángulos de torsión obtenidos mediante la ecuación de Altona, que se indican en la tabla 18, muestran un mayor aplanamiento del vértice C₃-C₄-N en aquellos compuestos sustituidos en C₂ por un grupo azido que en los que tienen un grupo hidroxilo como sustituyente. Sin duda, la geometría cilíndrica del grupo azido¹¹⁷ permite que el metilo en C₄ disminuya así en mayor medida su desfavorable interacción con el carbonilo.

Se observan, en cambio, diferencias significativas en los datos espectroscópicos correspondientes a los derivados dibromado y bromoetoxilado. Los dos grupos metilo aparecen más diferenciados, y las constantes de acoplamiento $J_{H_2H_3}$ son mucho más elevadas (10.4 y 9.2 respectivamente), siendo además $J_{H_3H_4} > J_{H_1H_2}$. En base a estos datos, cabe suponer que en ambos compuestos la tensión estérica que origina la disposición cis de los dos grupos metilo y el bromo (o etoxilo) colapsa la forma de bote torsionada hacia una conformación más próxima a silla, obviamente aplanada en los alrededores de C₁ para minimizar la interacción del metilo pseudoecuatorial con el grupo carbonilo (fig. 19). En ella,

los dos sustituyentes en C_2 y C_3 ocupan disposiciones pseudoecuatoriales, lo que disminuye considerablemente la tensión estérica a pesar de la desfavorable disposición pseudoecuatorial del C_1 -metilo. Esta estereoquímica es acorde con los valores de J señalados, con la mayor diferencia observada en los desplazamientos químicos entre ambos metilos y con el desapantallamiento de H_4 respecto de H_1 , debido a una mayor proximidad de éste último al $C=O$ amídico.

Los ángulos de torsión obtenidos teóricamente para una conformación de silla muestran una distorsión alrededor del enlace C_2-C_3 ($\phi_{H_2H_3} = 170.7$ y 166.8°) que la aproxima ligeramente hacia la forma de bote torsionado asignada a los otros derivados de este aducto.

La diferencia entre las geometrías de éstos y los otros productos de reacción es atribuible a que una mayor tensión estérica favorece la distorsión hacia la forma 1,2-diplanar, más favorecida energéticamente. Según la clasificación de Förster y Vögtle¹¹⁶ los requerimientos espaciales de un átomo de bromo o un etoxilo son mayores que los de un hidroxilo. Por otra parte, debido a la simetría cilíndrica del grupo azido, éste es un sustituyente que da lugar a interacciones estéricas menores que cualquiera de los otros sustituyentes existentes en estos compuestos¹¹⁷.

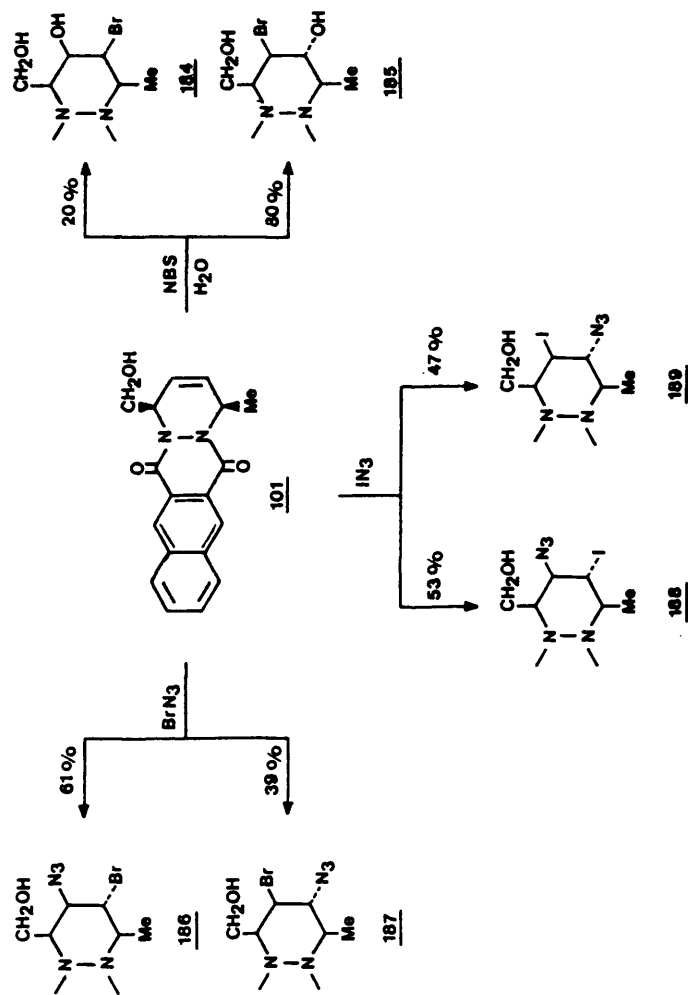
3.2.7 Aducto cis-1-hidroximetil-4-metil sustituido como sustrato

En el esquema 43 se muestran los resultados obtenidos en las reacciones de adición electrófila realizadas sobre este aducto.

Con NBS en medio ácido acuoso se obtiene una mezcla de dos bromhidrinas, que se han asignado como los t-3-bromo-c-2-hidroxir-1-hidroximetil-c-4-metil (184, 20%) y c-2-bromo-t-3-hidroxir-1-hidroximetil-c-4-metil (185, 80%) derivados.

Con NBS en medio ácido etanólico la reacción transcurre con gran dificultad, y en varios ensayos se recuperó el aducto de partida de forma prácticamente cuantitativa. En uno de ellos, el que se describe en la parte experimental, se obtuvo además una pequeña fracción (16 mg) constituida por una mezcla de compuestos que no pudo identificarse dada la escasa cantidad de cada uno de ellos presente en la mezcla, y otra, también minoritaria, correspondiente a la bromhidrina 184. En ningún caso se detectó la formación de derivados bromoetoxilados en cantidades suficientes para su identificación.

En el tratamiento de 101 con BrN_3 en diclorometano/nitrometano se observa la formación de dos isómeros con el átomo de halógeno en disposición cis o trans respecto de los otros sustituyentes: el c-2-azido-t-3-bromo-r-1-hidroximetil-c-4-metil derivado 186 (61%) y el t-3-azido-c-2-bromo-r-1-hidroximetil-c-4-metil derivado 187 (39%).



Esquema 43

Resultados paralelos se encuentran en la reacción con IN_3 en acetonitrilo, que conduce al aislamiento del c-2-azido-t-3-iodo-r-1-hidroximetil-c-4-metil derivado 188 con un 53% de rendimiento, y del t-3-azido-c-2-iodo-r-1-hidroximetil-c-4-metil derivado 189 con un rendimiento del 47%. En ninguna de estas reacciones se observa la formación de productos de eliminación/adición, obviamente desfavorecida por motivos estéricos y estereoelectrónicos.

La identificación de los productos de reacción se ha realizado de la forma habitual en base a sus datos espectroscópicos. La naturaleza de los sustituyentes se ha determinado mediante los espectros IR y de masas, y la regio- y estereoquímica de los compuestos obtenidos se ha deducido de sus espectros ^1H -RMN de 300 MHz. En las tablas 19 y 20 se resumen los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones del ciclo A.

Se observa la presencia de cuatro señales correspondientes a los hidrógenos del ciclo de tetrahidropiridazina terminal, donde los contiguos a nitrógeno, H_1 y H_4 , aparecen siempre a campo más bajo que los otros dos. Mediante irradiación de doble resonancia de los grupos metilo y metileno y de los propios protones del ciclo, se asigna con facilidad cada una de las cuatro señales a los diferentes hidrógenos. H_2 y H_3 se observan como dobles dobletes, con una diferencia de desplazamiento químico suficientemente significativa como para indicar a qué carbono se encuentra unido el átomo de halógeno, que da lugar a un mayor desapan-

tallamiento del protón geminal que los grupos azido o hidroxilo^{74,80}, siendo el $\Delta\delta$ mayor en las iodoazidas que en las bromoazidas, de acuerdo con lo esperable.

Los dos hidrógenos del grupo metileno en C₁, que son diastereotópicos, aparecen como dobles dobletes claramente diferenciados entre sí ($\Delta\delta = 0.2$ ppm) y con constantes de acoplamiento geminal elevadas (9.5 a 12.5 Hz). Esto se debe, sin duda, a su diferente disposición respecto del grupo carbonilo próximo¹¹⁸, y sugiere una orientación como la indicada en la fig. 20, con el grupo OH dirigido hacia el interior del ciclo, lo que permite una interacción estabilizante vía enlace de hidrógeno con los nitrógenos amídicos, (en la discusión de la estereoquímica de la reacción se verá más adelante que solamente esa orientación permite explicar los resultados experimentales obtenidos). En ella, ambos hidrógenos deben verse afectados en muy diferente medida por el cono de desapantallamiento del carbonilo.

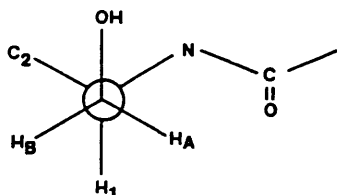


Fig. 20

Por otra parte, los datos espectroscópicos encontrados para las cuatro haloazidas son acordes con la estereoquímica que se indica en las figs. 21a y 21b.

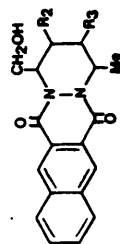


TABLA 19.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS
 PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 101 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R ₂	R ₃	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	CH ₂ O	Me
<u>184</u>	OH	Br	5.36 (m)	5.42 (m)	4.37 (t)	5.72 (m)	5.12 (dd) (4.56 (dd)	1.88 (d)
<u>185</u>	Br	OH	5.81 (t)	4.84 (dd)	4.52 (dd)	5.13 (m)	4.10 (d) (4.30 (dd)	1.53 (d)
<u>186</u>	N ₃	Br	4.70 (m)	4.32 (dd)	4.60 (t)	5.39 (m)	4.04 (dd) (4.28 (dd)	1.63 (d)
<u>187</u>	Br	N ₃	5.01 (m)	4.90 (dd)	4.19 (t)	5.15 (m)	4.12 (dd) (4.32 (dd)	1.60 (d)
<u>188</u>	N ₃	I	4.71 (m)	4.08 (dd)	4.66 (t)	5.34 (m)	4.06 (dd) (4.23 (m)	1.67 (d)
<u>189</u>	I	N ₃	5.12 (m)	5.02 (dd)	3.99 (t)	5.03 (m)	4.10 (m) (4.27 (m)	1.62 (d)

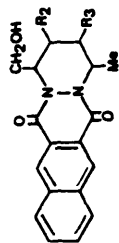
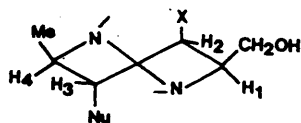


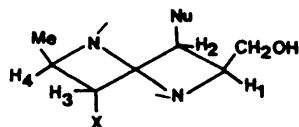
TABLA 20.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) Y ANGULOS DE TORSION ($^\circ$) ENTRE PROTONES
 EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 101

Compuesto	R ₂	R ₃	$J_{\text{H}_1\text{H}_2}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_3}$	$J_{\text{H}_3\text{H}_4}$	$J_{\text{H}_4\text{Me}}$	$J_{\text{H}_1\text{CH}_2}$	J_{CH_2}	$J_{\text{H}_1\text{H}_2}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_3}$	$J_{\text{H}_3\text{H}_4}$
<u>184</u>	OH	Br	6.8	1.8	1.4	6.5	3.1/4.8	7.5	19.84	60.91	291.50
<u>185</u>	Br	OH	5.2	3.8	4.6	6.5	3.8	9.8	32.29	53.68	325.64
<u>186</u>	N ₃	Br	6.8	3.5	3.5	6.6	3.5/4.1	12.5	35.50	49.50	310.00
<u>187</u>	Br	N ₃	7.1	2.9	2.9	6.5	2.7/3.1	12.5	33.40	53.80	302.90
<u>188</u>	N ₃	I	6.0	3.6	3.6	6.8	4.6/3.7	12.1	34.15	55.90	306.80
<u>189</u>	I	N ₃	6.6	3.3	3.4	6.8	3.7/3.2	11.7	37.30	56.20	307.10



187: X = Br , Nu = N₃

189: X = I , Nu = N₃



186: X = Br , Nu = N₃

188: X = I , Nu = N₃

Fig. 21a

Fig. 21b

Efectivamente, de acuerdo con lo encontrado en los derivados del aducto cis-1,4-dimetil sustituido, la interacción de los dos sustituyentes en C₁ y C₄ con los grupos carbonilo debe favorecer una forma de bote torsionado o, en todo caso, una silla muy fuertemente distorsionada. Los elevados valores de $J_{H_1H_2}$ (6.0-7.1 Hz) confirman esta idea¹¹¹. Por otra parte, los desplazamientos químicos de H₂ y H₃ indican que el átomo de halógeno está unido a C₂ en un isómero (187, 189) y a C₃ en el otro (186, 188). Tanto en la fig. 21a como en la 21b, el ángulo que puede medirse en un modelo Deirdring para los dos hidrógenos cis H₁ y H₂ parcialmente eclipsados, es muy pequeño (próximo a 30°) y $J_{H_1H_2}$ debe tener un valor elevado y, en cualquier caso, superior a $J_{H_2H_3}$ y $J_{H_3H_4}$ (6.0-7.1 frente a 2.9-3.7 y 2.9-3.6 Hz). En cualquiera de las otras dos orientaciones posibles (t-X-C₂, c-Nu-C₃ ó c-X-C₃, t-Nu-C₂), la situación sería justamente la contraria ($J_{H_3H_4} \gg J_{H_1H_2}$ y $J_{H_2H_3}$).

Además, en 186 y 188 H_4 está más desapantallado que en 187 y 189, debido a que existe interacción estérica 1,2 con un átomo de halógeno cis casi coplanar, superior a la que se produce con el grupo azido.

En la iodoazida el desapantallamiento es mayor (0.31 frente a 0.24 ppm), debido al mayor tamaño del halógeno.

Las diferencias de desplazamiento químico entre H_2 y H_3 son mucho más elevadas para 187 y 189 que para 186 y 188, debido a que en 187 y 189 H_2 está desapantallado por el halógeno geminal y el grupo OH, muy próximo en el espacio. En cambio, en 186 y 188, H_3 se desapantalla respecto de H_2 solamente debido a la existencia del halógeno geminal, mientras que H_2 sigue estando afectado por el grupo hidroxilo próximo. Estas variaciones son mayores en las iodoazidas que en las bromoazidas, de acuerdo con lo esperable.

Los valores de ángulos de torsión que se obtienen por aplicación de la ecuación de Altona a las constantes de acoplamiento experimentales, son acordes con los que cabía suponer para la conformación de bote torsionado propuesta (tabla 20), siendo $\phi_{H_1H_2} < \phi_{H_2H_3} < \phi_{H_3H_4}$, de acuerdo con lo que permiten predecir los modelos Deirdring.

Puede observarse que, cuando el átomo de halógeno se encuentra en cis respecto del grupo metilo, $\phi_{H_3H_4}$ disminuye, debido a la tendencia del metilo a separarse del sustituyente en C_2 para reducir la interacción estérica. Según lo esperable, la sustitución del halógeno por un grupo azido alivia la tensión estérica, con lo que $\phi_{H_3H_4}$ es más elevado.

En cuanto a las bromhidrinas 184 y 185, los datos espectroscópicos de 185 son similares a los encontrados para

las haloazidas 187 y 189 y, en base a los razonamientos expuestos más arriba, puede asignarse una estereoquímica análoga, con el C_2 -Br en disposición cis respecto de los grupos metilo e hidroximetilo. En cambio, el espectro 1H -RMN de 184 presenta notables diferencias con los descritos para el resto de los productos de adición, por lo que requiere un comentario aparte.

Para interpretar más fácilmente los datos, hemos considerado conveniente representar la zona comprendida entre 4.0 y 6.0 ppm en la fig. 22.

Los dos protones metilénicos del grupo hidroximetilo presentan un $\Delta\delta$ de 0.56 ppm, lo que contrasta con los obtenidos en los otros casos, en los que ambos son mucho más próximos entre sí. Además, se encuentran sustancialmente más desapantallados que en los demás compuestos.

También el protón metínico H_4 está más desapantallado de lo habitual, y presenta un acoplamiento a larga distancia con H_2 (1.2 Hz) que no se observa en ningún otro producto de adición. El protón H_2 se muestra también inusualmente desapantallado (δ 5.42 ppm!), y las constantes de acoplamiento $J_{H_2H_3}$ y $J_{H_3H_4}$ (1.8 y 1.4 Hz), son mucho más bajas de lo habitual (y no compatibles con una forma de bote torsionado, sino más bien de silla con los sustituyentes en orientación axial, lo que coincide con el acoplamiento en W entre H_2 y H_4 antes mencionado).

En cambio, $J_{H_1H_2}$ (6.8 Hz) es un valor típico de estos derivados para un acoplamiento axial/ecuatorial.

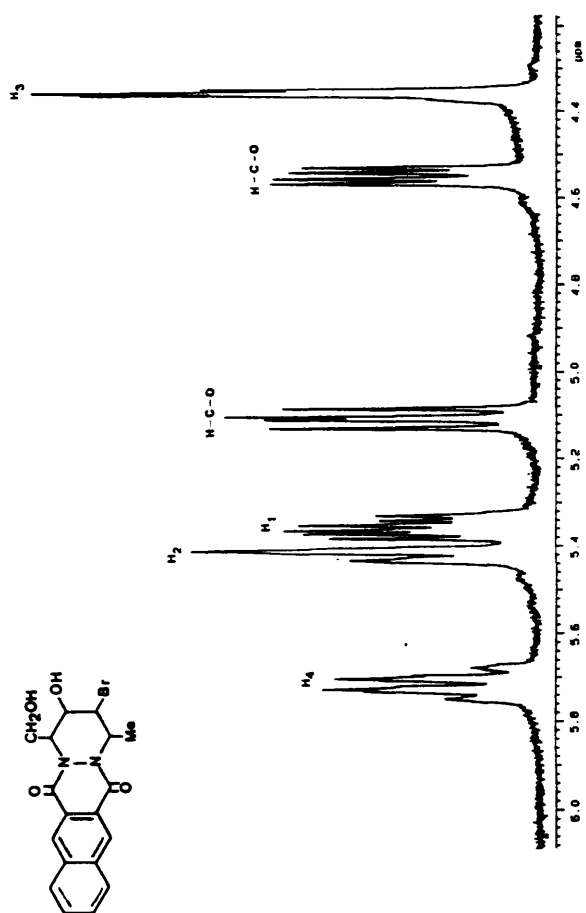


Fig. 22.- Ampliación de la zona central del espectro ^1H -RMN de la bromhidrina 184

Por otra parte, cuando el espectro IR de 184 se realiza en disolución diluida (CCl_3H), se observa la aparición de una banda a 3580 cm^{-1} , que no aparece en otros derivados de esta serie y es asignable al enlace de hidrógeno intermolecular entre los grupos OH, siendo esta frecuencia equiparable a la encontrada para este enlace en terpenos e-1-hidroximetil-a-2-hidroxi sustituidos¹²¹.

En base a todos estos datos, puede deducirse para la bromhidrina 184 la estereoquímica señalada en la fig. 23, donde la posibilidad de formación de un fuerte enlace de hidrógeno favorece una conformación tipo silla con el grupo hidroximetilo en disposición ecuatorial y el $\text{C}_2\text{-OH}$ axialmente orientado. Ello justifica el gran $\Delta\delta$ entre los hidrógenos

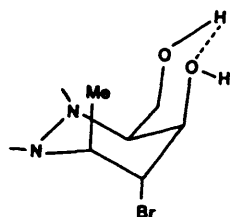


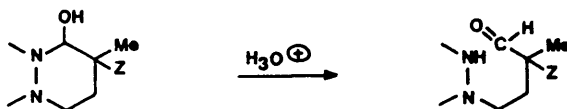
Fig. 23

metilénicos (muy diferentemente afectados por el C=O vecino), el desapantallamiento del metilo y los diferentes valores de J encontrados respecto de los otros productos de adición de esta serie.

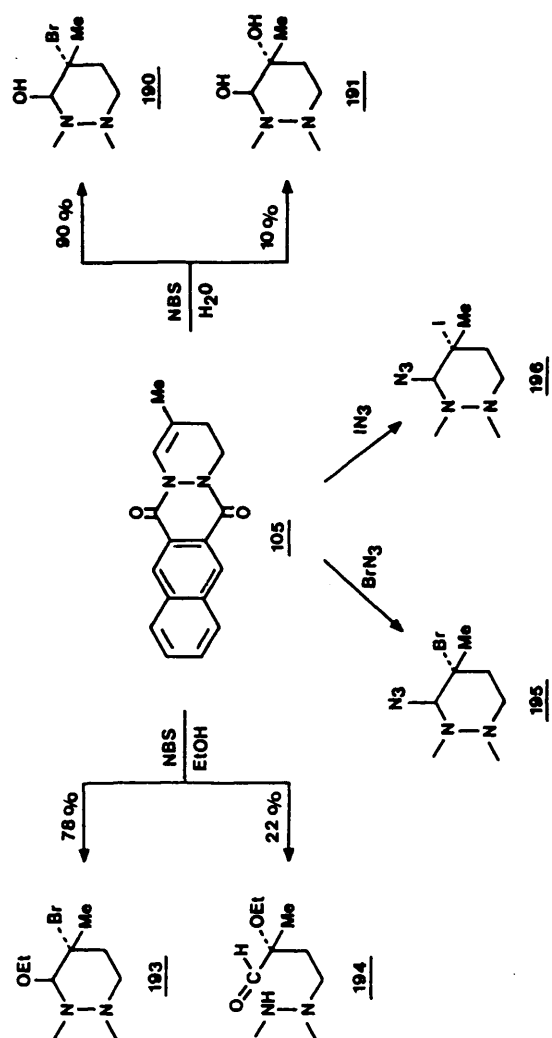
3.2.8 Isomerizado del aducto 2-metilsustituido como sustrato

Las reacciones de este sustrato con los diferentes reactivos utilizados se representan en el esquema 44. Por tratamiento con NBS en medio ácido acuoso se aísla como producto principal de reacción el t-2-bromo-r-1-hidroxi derivado 190 (90%), junto con una pequeña cantidad del r-1,t-2-dihidroxi derivado 191 (10%), que probablemente se forma por sustitución del átomo de halógeno en el medio ácido acuoso en que se realiza la reacción, o durante el proceso de purificación posterior.

A este respecto conviene señalar que es la primera vez que se aíslan derivados de estos sistemas diazapolicíclicos sustituidos por un grupo hidroxilo en posición contigua a nitrógeno, estructuras que siempre se han considerado poco estables, ya que deben experimentar con facilidad la apertura del ciclo de tetrahidropiridazina terminal para dar lugar al aldehído¹²².

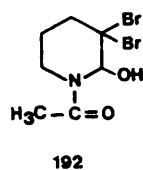


Esquema 45



Esquema 44

Sin embargo, la estabilidad de estos C₁-hidroxi derivados parece ser mayor que la esperada, ya que se aíslan como tales en las reacciones de adición. De hecho, en la bibliografía se encuentran descritos como estables 2-hidroxi-3,3-dibromoacetilpiperidinas como 192, con una funcionalización relacionable con la existente en nuestros compuestos¹¹⁹.



En la reacción con NBS en medio ácido etanólico se obtiene como compuesto fuertemente mayoritario (78%) el t-2-bromo-r-1-etoxi derivado 193, junto con el producto de apertura del ciclo A, 194, que se aísla en mucho menor porcentaje. Este último debe formarse a partir del t-2-etoxi-r-1-bromo derivado, probablemente por sustitución del halógeno por hidroxilo y posterior apertura al aldehído en el medio ácido acuoso según lo señalado en el esquema 45.

Con BrN₃ en diclorometano/nitrometano se identifica como único producto de reacción, el t-2-bromo-r-1-azido derivado 195, y con IN₃ en acetonitrilo el t-2-iodo-r-1-azido derivado 196.

Cabe resaltar aquí la elevada regioselectividad encontrada con este sustrato, en el que el halógeno se une a

la posición más alejada del átomo de nitrógeno de forma exclusiva (en el caso de las azidas) o muy mayoritaria (con NBS/etanol).

Estos resultados son concordantes con el hecho de que, en las reacciones con azidas de bromo o iodo en que se produce posteriormente eliminación/adición, la segunda adición tiene lugar siempre de forma que el grupo azido se une al carbono contiguo a nitrógeno.

La identificación de los productos de adición se ha realizado siguiendo el procedimiento habitual. En los espectros ^1H -RMN de 300 MHz (tablas 21 y 22), se observa la presencia de un sistema AA'XX' constituido por los dos grupos metileno del ciclo A. El metileno en C_1 aparece muy desapantallado por su contiguidad a nitrógeno, y el $\Delta\delta$ entre sus dos protones es muy superior al encontrado para los del metileno en C_2 , debido a la diferente orientación respecto del grupo carbonilo. Ello hace que los cuatro hidrógenos aparezcan como señales con desplazamientos químicos muy diferentes, lo que permite identificarlos sin dificultad y medir todas las constantes de acoplamiento implicadas, mediante la utilización de la doble resonancia. El hidrógeno en C_1 se muestra como un singlete a campo muy bajo (5.7-6.9 ppm).

La posición de los sustituyentes electronegativos en el ciclo viene dada, como es habitual, por el desplazamiento químico del grupo metilo en C_2 . Los valores de δ encontrados para H_1 son, por otra parte, acordes con los obtenidos en las series de derivados anteriores para hidrógenos geminales a grupos azido o etoxilo.

La orientación de los sustituyentes se deduce de la inversión de los desplazamientos químicos correspondientes a los protones axial y ecuatorial del metileno en C_3 . Efectivamente, la medida de las constantes de acoplamiento permite diferenciar el carácter axial o ecuatorial de las dos señales de estos protones ($J_{aa} = 10.2-11.9$, $J_{ee} = 2.0-3.3$) y comprobar que los hidrógenos axiales aparecen a campo más bajo que los ecuatoriales.

Esta inversión del desplazamiento químico es bien conocida en ciclohexanos sustituidos³⁷, y es debida a la existencia de interacciones 1,3-sin diaxiales entre el protón axial y un sustituyente voluminoso en la posición adecuada, que originan un desplazamiento a campo más bajo de la señal correspondiente a este protón (fig. 24). Este efecto no puede darse en el metileno contiguo a nitrógeno, dado el elevado $\Delta\delta$ existente entre sus dos protones, pero sí en el metileno en C_3 , y demuestra la orientación axial de los sustituyentes en C_1 . Por otra parte, la considerable diferencia entre los valores de J_{ee} y J_{ea} medidos en esta serie de compuestos constituye una confirmación de las asignaciones de la orientación de los sustituyentes realizadas a partir de estas constantes de acoplamiento en series de derivados anteriores.

Los valores teóricos de los ángulos de torsión entre los protones en C_3 y C_4 , que se representan en la tabla 22, indican un claro aplanamiento del ciclo en la zona de dicho enlace, lo que es acorde con una interacción 1,3-diaxial de H_{3a} que, al separarse del sustituyente en C_1 disminuye el

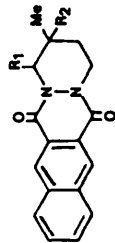


TABLA 21.- DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS
 PRODUCTOS DE ADICION DE 105 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_1	R_2	H_1	H_{3e}	H_{3a}	H_{4a}	H_{4e}	Me
<u>190*</u>	OH	Br	6.30 (s)	2.14 (m)	2.42 (m)	3.60 (m)	4.93 (m)	1.95 (s)
<u>191*</u>	OH	OH	5.76 (d)	1.66 (m)	2.02 (m)	3.53 (dd)	4.66 (o)	1.28 (s)
<u>193</u>	OEt	Br	6.25 (s)	2.15 (m)	2.48 (o)	3.80 (dc)	4.96 (o)	2.02 (s)
<u>194</u>	CHO	OEt	9.69 (s)	2.18 (m)	2.56 (o)	4.22 (dc)	4.63 (o)	1.71 (s)
<u>195**</u>	N_3	Br	6.96 (s)	2.20 (m)	2.70 (o)	4.15 (dc)	5.08 (o)	2.10 (s)
<u>196</u>	N_3	I	6.96 (s)	1.93 (m)	2.18 (o)	3.87 (dc)	5.10 (o)	2.34 (s)

* Espectros medidos en $\text{DMSO}-d_6$

** Espectros medidos en CF_3COOH

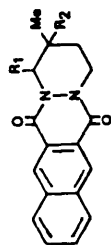


TABLA 22.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) Y ANGULOS DE TORSION ($^\circ$) ENTRE PROTONES EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICION DE 105

Compuesto	R ₁	R ₂	$J_{\text{H}_3\text{a}_4\text{a}}$	$J_{\text{H}_3\text{a}_4\text{e}}$	$J_{\text{H}_3\text{e}_4\text{a}}$	$J_{\text{H}_3\text{e}_4\text{e}}$	$J_{\text{H}_4\text{a}_4\text{e}}$	$\phi_{\text{H}_3\text{a}_4\text{a}}$	$\phi_{\text{H}_3\text{e}_4\text{e}}$
190*	OH	Br	10.6	3.8	2.3	--	12.9		
191*	OH	OH	11.6	6.0	5.2	2.0	13.0	156.50	65.22
193	OEt	Br	11.6	5.4	3.9	2.7	13.5	158.04	60.58
194	CHO	OEt	10.5	9.1	7.5	2.2	12.1	--	--
195**	N ₃	Br	10.2	5.6	5.1	3.3	13.5	150.14	57.21
196	N ₃	I	11.9	5.2	4.0	2.4	13.6	161.55	62.54

* Medidas en DMSO-d₆

** Medidas en CF₃COOH

ángulo con H_{4a} (p. eje., $\angle H_{3a}H_{4a} = 150^\circ$ en la bromoazida 195).

En el producto de apertura del ciclo A, 194, desaparece el singlete referible al protón en C_1 y se observa la presencia de un hidrógeno aldehídico a 9.69 ppm. Los dos hidrógenos aromáticos del ciclo C se muestran muy diferenciados entre sí (0.56 ppm). Aparece señal de NH amídico (o bien OH-C=N) a 7.8 ppm, y en el espectro IR se comprueba la existencia de una banda ancha entre 3460-3410 cm^{-1} , así como la presencia de grupo carbonilo en base a la señal de vibración de tensión a 1720 cm^{-1} . Las constantes de acoplamiento difieren significativamente de las obtenidas para los demás compuestos. Todo ello es demostrativo de la estructura propuesta.

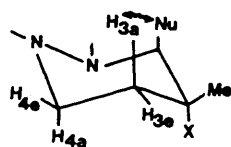


Fig. 24

En cambio, en el derivado dihidroxilado 191, no se observa la presencia de ninguna señal a campo más bajo que las de los protones aromáticos en el espectro ^1H -RMN ni entre 1700 y 1800 cm^{-1} en el IR. Aparece a 5.76 ppm un doblete que sólo puede corresponder al protón H_1 del ciclo A; y a 6.85 y 5.11 ppm un doblete y un singlete, respectivamente,

que desaparecen al intercambiar con agua deuterada, proceso en el que el doblete a 6.85 ppm se transforma en un singlete. Todo ello confirma que no se ha producido la ruptura del enlace N-alquilo y que se trata de la estructura 191. Análogos resultados se obtienen para la bromhidrina 190.

3.2.9 Isomerizado del aducto 1,3-dimetil sustituido como sustrato

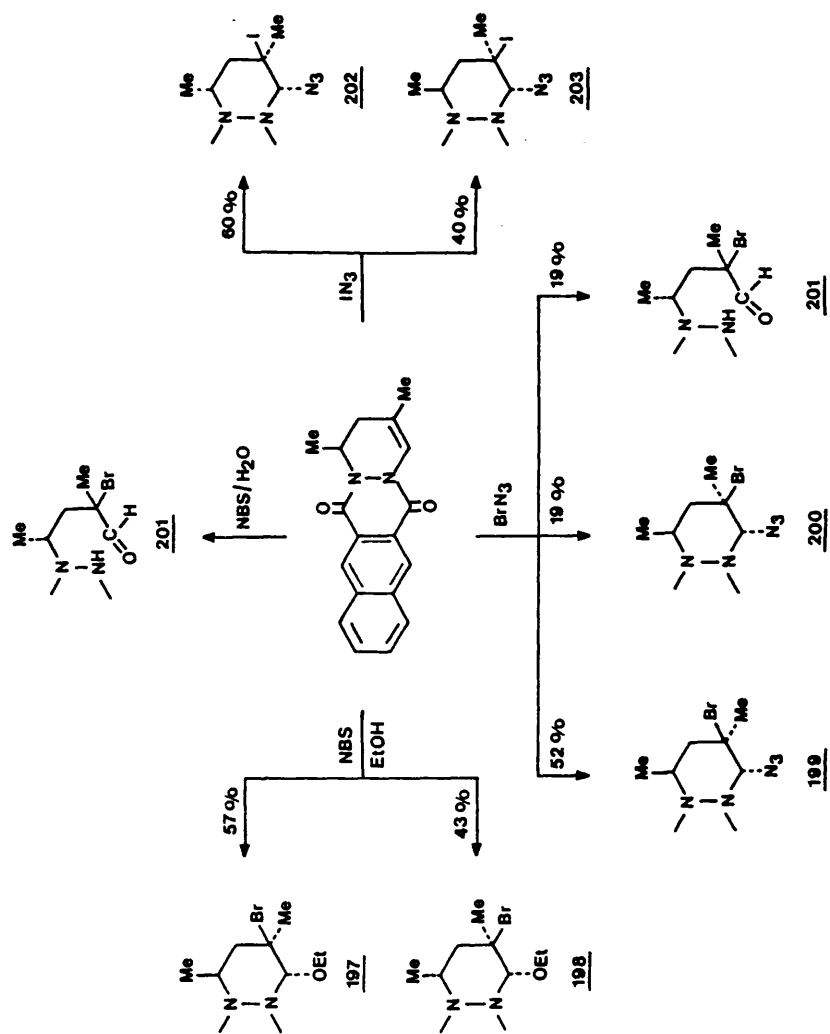
En el esquema 46 se muestran los resultados obtenidos en las reacciones de adición electrófila realizadas sobre este compuesto.

En todos los casos, excepto en el de la formación de la bromhidrina, se aísla una mezcla de dos compuestos, cuya diferencia estriba en la disposición cis o trans del metilo en C₄ respecto del sustituyente en C₁. Se comprueba de nuevo una total estereoespecificidad de la adición electrófila, vía ataque nucleófilo sobre la posición contigua a nitrógeno.

Así, con NBS en medio ácido etanólico se obtienen los t-2-bromo-r-1-etoxi-t-4-metil (197, 57%) y t-2-bromo-r-1-etoxi-c-4-metil (198, 43%) derivados.

Con BrN₃ en diclorometano/nitrometano, los r-1-azido-t-2-bromo-t-4-metil (199, 52%) y r-1-azido-t-2-bromo-c-4-metil (200, 19%) derivados.

Finalmente, en la reacción con IN₃ en acetonitrilo se aísla una mezcla de los r-1-azido-t-2-iodo-c-4-metil (202, 60%) y r-1-azido-t-2-iodo-t-4-metil (203, 40%) deriva-



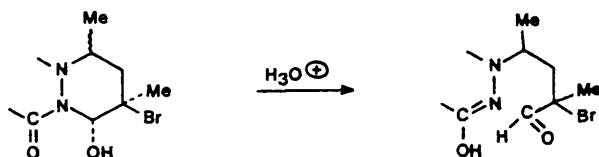
Esquema 46

dos. En todos los casos predomina el producto de adición en el que el grupo metilo se encuentra en disposición trans respecto del sustituyente en C₁.

Por tratamiento de 108 con NBS en medio ácido acuoso se identifica un único producto de reacción, que corresponde a un producto de apertura del ciclo A: el α-haloaldehído 201.

Como ya se ha comentado en el sustrato isomerizado anterior, la entrada del grupo hidroxilo en C₁, en posición contigua al grupo amido, favorece la apertura del ciclo en el medio ácido acuoso en que se lleva a cabo la reacción. Se mantiene, por tanto, la misma regioespecificidad encontrada con los otros reactivos, y sólo se obtiene un producto de reacción, ya que la apertura del ciclo implica la desaparición de los estereoisómeros cis y trans aislados en las demás reacciones.

Este mismo compuesto se aísla como subproducto (19%) en la reacción con BrN₃, junto con 199 y 200.



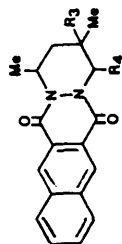


TABLA 23.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS
 PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 108 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_3	R_4	H_1	H_{2e}	H_{2a}	H_4	Me-C_1	Me-C_3
<u>197</u>	Br	OEt	5.32 (m)	2.20 (dd)	2.76 (dd)	6.36 (s)	1.56 (d)	1.98 (s)
<u>198</u>	Br	OEt	5.73 (m)	2.39 (dd)	2.79 (dd)	6.27 (s)	1.51 (d)	1.98 (s)
<u>199</u>	Br	N_3	5.20 (m)	2.15 (dd)	2.58 (dd)	6.66 (s)	1.55 (d)	1.96 (s)
<u>200</u>	Br	N_3	5.50 (m)	2.08 (m)	2.77 (m)	6.43 (s)	1.49 (d)	2.00 (s)
<u>201</u>	Br	CHO	4.97 (m)	1.83 (dd)	2.65 (dd)	9.50 (s)	1.65 (d)	1.87 (s)
<u>202</u>	I	N_3	5.40 (m)	1.85 (dd)	2.70 (dd)	6.41 (m)	1.38 (d)	2.16 (s)
<u>203</u>	I	N_3	5.34 (m)	2.15 (dd)	2.20 (dd)	6.85 (s)	1.55 (d)	2.17 (s)

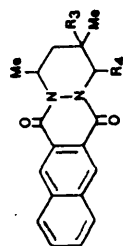


TABLA 24.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) Y ANGULOS DE TORSION ($^\circ$) ENTRE PROTONES DE LOS
PRODUCTOS DE ADICION DE 108

Compuesto	R ₃	R ₄	$J_{\text{H}_1\text{H}_{2a}}$	$J_{\text{H}_1\text{H}_{2e}}$	$J_{\text{H}_2\text{H}_{2e}}$	$J_{\text{H}_1\text{Me}}$	$\phi_{\text{H}_1\text{H}_{2a}}$	$\phi_{\text{H}_1\text{H}_{2e}}$
<u>197</u>	Br	OEt	8.4	<1	16.5	6.8	334.65	74.81
<u>198</u>	Br	OEt	11.5	4.5	16.4	7.1	172.83	311.72
<u>199</u>	Br	N ₃	7.5	1.6	15.5	6.5	327.57	70.40
<u>200</u>	Br	N ₃	11.2	2.5	15.0	7.2	169.41	305.82
<u>201</u>	Br	CHO	9.5	2.0	13.5	7.0	--	--
<u>202</u>	I	N ₃	11.0	6.0	15.0	7.0	166.63	321.40
<u>203</u>	I	N ₃	6.2	1.5	12.6	6.7	319.03	71.83

La identificación de la estructura y estereoquímica de los productos de adición se ha realizado de la forma habitual. En las tablas 23 y 24 se muestran los datos ^1H -RMN correspondientes al ciclo A de los compuestos obtenidos. Se observa la presencia de un sistema ABX constituido por el grupo metileno en C_2 y el protón en C_1 , que aparece a campo mucho más bajo; y de un singlete aún más desapantallado (6.27 a 6.85 ppm) correspondiente al protón en C_4 , afectado por el sustituyente electronegativo geminal y el grupo amido vecino.

La estereoquímica del metilo en C_1 viene dada por los valores de $J_{\text{H}_1\text{H}_{2e}}$ y $J_{\text{H}_1\text{H}_{2a}}$. En los isómeros 198, 200 y 202 se obtienen valores de 11.0 a 11.5 y 2.5 a 6.0 Hz, indicativos de una orientación axial para H_1 y, consecuentemente, de una disposición pseudoecuatorial del metilo en C_1 . El elevado valor encontrado para J_{ea} y el relativamente bajo de J_{aa} corresponden, sin duda, al aplanamiento del vértice N- $\text{C}_1\text{-C}_2$ para disminuir la interacción metilo/carbonilo (fig. 25).

El cálculo de los valores teóricos para los ángulos de torsión de los protones en C_1 y C_2 confirma esta idea (tabla 24), ya que se obtienen valores de $^*_{\text{H}_1\text{H}_{2a}}$ entre 165-170°.

De hecho, dada la disposición cis de los sustituyentes en 1,4, cabe esperar que la conformación del ciclo A se encuentra próxima a la de bote torsionado existente en los derivados 1,4-dimetilsustituídos, y puede observarse que los valores de J_{aa} y J_{ea} son muy similares a los encontrados en ellos y discutidos en páginas anteriores.

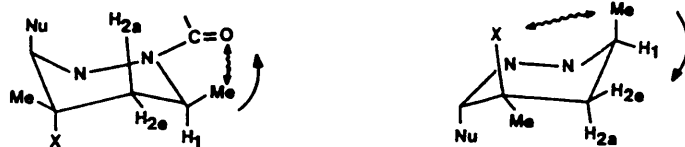


Fig. 25

En cambio, en 197, 199 y 203 se miden valores de $J_{H_1H_{2a}} = 6.2-8.4$ Hz y $J_{H_1H_{2e}} = 1.0-1.6$ Hz, que señalan en este caso una orientación ecuatorial para H_1 y axial para el grupo metilo. Ahora los valores de J_{ea} son altos, y los de J_{ee} muy bajos.

En la tabla 24 se comprueba que $J_{H_1Me_e} > J_{H_1Me_a}$ lo que confirma las asignaciones realizadas en el apartado 3.2.3 para los derivados del aducto 1,2-dimetil sustituido.

La interacción 1,3-diaxial entre el halógeno en C_3 y el metilo en C_1 debe aplanar el vértice $N-C_1-C_2$ para separar ambos sustituyentes (un desplazamiento del halógeno incrementaría la interacción "gauche" C_3 -metilo/nucleófilo), con lo que el ángulo $\phi_{H_1H_{2a}}$ disminuye (aumentando la constante de acoplamiento) y se incrementa $\phi_{H_1H_{2e}}$.

Los valores teóricos calculados para estos ángulos (tabla 24) son acordes con esta predicción. Así, para la io-doazida 203, $\phi_{H_1H_{2a}} = 319.0^\circ$ y $\phi_{H_1H_{2e}} = 71.8^\circ$.

Análogamente a lo observado en los derivados de 106, se comprueba la existencia de una inversión de los desplazamientos químicos de H_{2a} y H_{2e} .

Por las razones allí expuestas¹²⁰, ello indica una interacción 1,3-sin diaxial de H_{2e} con el nucleófilo en C_4 y, por tanto, la orientación axial de este último.

El 2-bromoaldehído 201, único producto de apertura del ciclo A, muestra en su espectro IR una banda ancha de OH a $3300-3500\text{ cm}^{-1}$ y una señal de vibración del nuevo grupo C=O a 1735 cm^{-1} . En el espectro $^1\text{H-RMN}$ aparece el protón del grupo aldehído a 9.50 ppm. Los dos hidrógenos aromáticos del anillo C se observan como dos señales claramente diferenciadas (8.73 y 8.80 ppm). Todo ello justifica la asignación realizada.

3.2.10 Isomerizado del aducto 2,3-dimetil sustituido como sustrato

En el esquema 47 se representan los productos de adición obtenidos.

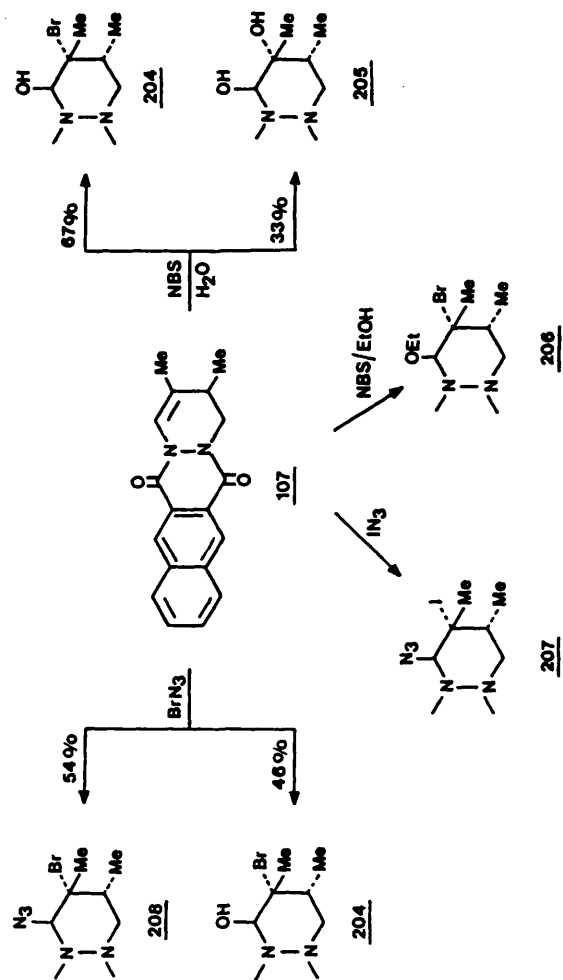
En la reacción con NBS en medio ácido acuoso se aísla como producto mayoritario (67%) el t-2-bromo-r-1-hidroxi-t-3-metil derivado 204, y en un 33% el r-1,t-2-dihidroxi-t-3-metil derivado 205. Este último es equivalente al dihidroxi derivado obtenido en la reacción de 105 con el mismo reactivo y, como aquél, debe formarse por sustitución del átomo de halógeno por hidroxilo, bien en el mismo medio de reacción o en el proceso de purificación posterior.

Con NBS en medio ácido etanólico se obtiene como único producto de reacción el t-2-bromo-r-1-etoxi-t-3-metil derivado 206 y, de forma análoga, la reacción con IN_3 en acetonitrilo origina exclusivamente el r-1-azido-t-2-iodo-t-3-metil derivado 207.

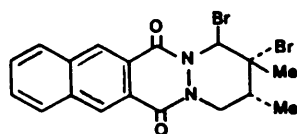
Finalmente, el tratamiento de 107 con BrN_3 en diclorometano/nitrometano da lugar a una mezcla de dos productos que se identifican como los r-1-azido-t-2-bromo-t-3-metil (208, 54%) y t-2-bromo-r-1-hidroxil-t-3-metil (204, 46%) derivados. Este último es el mismo compuesto obtenido en la reacción con $\text{NBS}/\text{H}_2\text{O}$ y debe formarse vía sustitución del grupo azido de 208 por hidroxilo. Tanto en la reacción con BrN_3 como en la realizada con IN_3 se detecta cromatográfica y espectroscópicamente la presencia de un subproducto minoritario en muy pequeño porcentaje que no ha podido ser identificado. Si estos compuestos corresponden a una orientación axial del $\text{C}_3\text{-Me}$ por analogía con los resultados obtenidos a partir del producto de isomerización 108, es algo que no ha podido determinarse pero, en cualquier caso, su porcentaje es muy inferior al obtenido para los compuestos que se describen.

Se comprueba, en definitiva, que las reacciones presentan una regioselectividad muy acusada, entrando el nucleófilo siempre en posición contigua a nitrógeno; y lo mismo puede decirse de la estereoselectividad, con el $\text{C}_3\text{-metilo}$ en disposición trans respecto del nucleófilo en C_1 .

La identificación de los productos de reacción se ha hecho, como siempre, en base a sus datos espectroscópicos de IR, masas y $^1\text{H-RMN}$. En las tablas 25 y 26 se exponen los datos de $^1\text{H-RMN}$ más relevantes para el ciclo A. Como elemento de comparación se incluyen los datos correspondientes al 1,2-dibromoderivado 209¹²³.



Esquema 47



209

Los espectros ^1H -RMN muestran los protones de este ciclo como un sistema AMX constituido por H_3 , H_{4a} y H_{4e} , muy diferenciados entre sí, y un singlete a campo muy bajo (5.6-6.9 ppm) del hidrógeno en C_1 , que se encuentra obviamente muy desapantallado. No se aprecia la existencia de acoplamientos a larga distancia.

La naturaleza del sustituyente en C_2 se deduce de los desplazamientos químicos encontrados para el grupo metilo geminal, según la metodología habitual^{74,80}. En todos los casos se trata de un átomo de halógeno ($\delta = 1.98\text{-}2.37$ ppm).

La orientación ecuatorial del metilo en C_3 viene dada por los valores de las constantes de acoplamiento $J_{\text{H}_3\text{H}_{4a}}$, que varían entre 10.6 y 13.2 Hz, por lo que son indicativos del carácter axial de H_3 .

La orientación axial de los sustituyentes introducidos en C_1 y C_2 se comprueba al comparar los valores de δ_{H_1} obtenidos con los encontrados en los productos de adición a los isomerizados 105 y 108, donde ya se ha visto que sí puede demostrarse ese carácter axial. Por otra parte, δ_{H_1} varía en función de la naturaleza del sustituyente en C_1 (y en C_2 ,

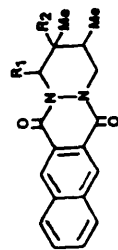


TABLA 25.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN DE 107 (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R ₁	R ₂	H ₁	H ₃	H _{4a}	H _{4e}	Me-C ₂	Me-C ₃
<u>204*</u>	OH	Br	6.35 (s)	2.25 (m)	3.15 (dd)	4.74 (dd)	2.09 (s)	1.10 (d)
<u>205*</u>	OH	OH	5.90 (s)	2.25 (m)	3.20 (dd)	4.57 (dd)	1.25 (s)	1.09 (d)
<u>206</u>	OEt	Br	6.40 (s)	2.35 (m)	3.35 (t)	4.90 (dd)	2.00 (s)	1.15 (d)
<u>207</u>	N ₃	I	7.01 (s)	2.87 (m)	3.19 (c)	4.91 (dd)	2.37 (s)	1.31 (d)
<u>208</u>	N ₃	Br	6.33 (s)	2.65 (m)	3.27 (c)	4.84 (c)	1.98 (s)	1.13 (d)
<u>209**</u>	Br	Br	6.95 (s)	2.55 (m)	3.70 (t)	5.15 (m)	2.15 (s)	1.35 (d)

* Espectros medidos en DMSO-d₆

** Espectros medidos en $\text{CF}_3\text{-COOH}$

TABLA 26.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN (Hz) EN EL CICLO
DE TETRAHIDROPIRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS
DE ADICION DE 107

Compuesto	R ₁	R ₂	J _{H₃H_{4a}}	J _{H₃H_{4e}}	J _{H_{4a}H_{4e}}	J _{H₃Me}
<u>204</u>	OH	Br	13.2	5.1	13.4	6.6
205	OH	OH	12.8	4.7	12.5	7.1
<u>206</u>	OEt	Br	12.0	5.5	12.0	6.0
<u>207</u>	N ₃	I	10.6	3.9	13.4	6.4
<u>208</u>	N ₃	Br	12.6	5.3	13.6	6.3
<u>209</u>	Br	Br	13.0	--	13.0	6.5

véase el caso del dihidroxiderivado 203), lo que confirma las identificaciones realizadas en base a los valores de $\delta_{\text{Me-C}_3}$

Cabe, por tanto, asignar a los productos de adición obtenidos a partir de 107 la estereoquímica que se indica en la fig. 26.

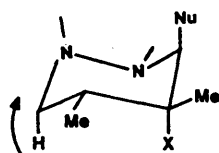


Fig. 26

3.3 Síntesis y apertura de epóxidos

En el estudio de la estereoquímica de las reacciones de adición electrófila a dobles enlaces de especies conteniendo halógeno positivo, es habitual tomar como modelos para las etapas electrófila y nucleófila los procesos de epoxidación del doble enlace y posterior apertura del ciclo oxigenado así formado^{55,56}.

En efecto, la formación del epóxido puede considerarse formalmente paralela a la creación del ión bromonio cíclico en la etapa electrófila de la adición al doble enlace, y debe verse influida por los mismos efectos estéricos o conformacionales que determinan la estereoquímica de la adición. Igualmente, la apertura del ciclo oxiránico con reactivos electrófilos debe regirse por los mismos factores que regulan la etapa nucleófila de la misma.

Por este motivo, y con el fin de disponer de un mayor número de elementos de juicio sobre la forma en que transcurren las reacciones descritas en el apartado 3.2, hemos considerado conveniente llevar a cabo la preparación de los epóxidos correspondientes a los aductos utilizados como sustratos.

Todas las reacciones de epoxidación se han realizado con ácido m-cloroperbenzoico (AMCPB) como reactivo, en disolución de cloroformo.

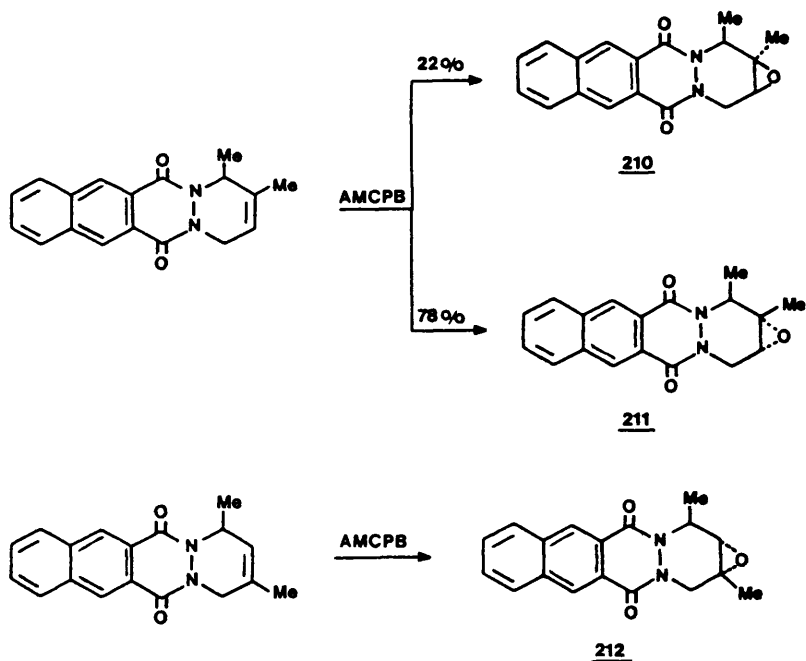
En el apartado 2.1 hemos comentado que la reacción con AMCPB de los aductos 2-metil y 2,3-dimetil sustituidos conduce a los respectivos epóxidos con buenos rendimientos,

mientras que cuando no existe activación directa del doble enlace por la presencia de grupos metilo, como sucede en el aducto de 1,3-butadieno, la epoxidación no tiene lugar²¹.

En consonancia con esta idea, los ensayos de epoxidación realizados sobre el aducto 1-metil sustituido, 97, han resultado siempre negativos, recuperándose en todos los casos el aducto inalterado o, si se emplean condiciones de reacción muy enérgicas, anhídrido benzo[g]ftálico.

En cambio, la introducción de un segundo grupo metilo en C₂ ó C₃ activa suficientemente el doble enlace para que la epoxidación tenga lugar sin dificultad. Así, la reacción del aducto 1,2-dimetil sustituido, 98, con AMCPB conduce a una mezcla constituida por los epóxidos cis 210 y trans 211 en porcentajes relativos de 22 y 78%, respectivamente (esquema 48).

Por otra parte, en la epoxidación del aducto 1,3-dimetil sustituido, 99, se aísla como único producto de reacción el epóxido trans 212.



Esquema 48

La asignación de la estereoquímica de los epóxidos así obtenidos se ha realizado de forma inequívoca a partir de datos de difracción de rayos X. En el caso del compuesto 1,3-dimetil sustituido 99, estos datos corresponden al análogo con un anillo aromático menos¹²².

La comparación del espectro ¹H-RMN de 212 con los correspondientes a los epóxidos cis y trans del aducto tricíc-

clico²¹ permite identificar su estereoquímica. Por lo que se refiere a los isómeros 210 y 211, la disposición cis del anillo oxiránico respecto del C₁-metilo en 210 se ha comprobado por rayos X.

Dada la similitud existente entre estos epóxidos y los correspondientes iones bromonio cíclicos, intermedios en las reacciones de adición, comentaremos a continuación la geometría obtenida en cada caso para el ciclo de tetrahidropiridazina terminal. En la tabla 27 se indican los parámetros más representativos para estos compuestos, y en la fig. 27 se muestra la representación ORTEP de 210, en la que se define la numeración utilizada en la tabla para ambos epóxidos.

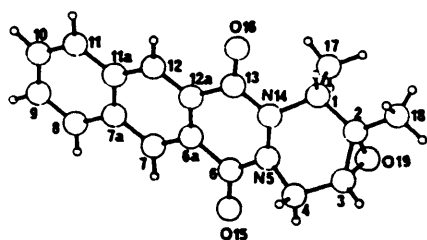


Fig. 27

Se comprueba que los ciclos B, C y D son coplanares dentro de una variación de 0.05 Å, y que los oxígenos carbonílicos se desvían de ese plano entre 0.15 y 0.20 Å. Los

**TABLA 27.- PARAMETROS GEOMETRICOS DEL CICLO DE TETRAHIDROPI-
RIDAZINA TERMINAL EN LOS EPOXIDOS 210 y 212**

<u>Compuesto</u>	<u>210</u>	<u>212</u>
R ₁	Me	Me
R ₂	Me	H
R ₃	H	Me
<u>Angulos de torsión (°)</u>		
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.3 (5)	0.8 (3)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -N ₅	20.2 (4)	19.6 (2)
C ₃ -C ₄ -N ₅ -N ₁₄	-51.0 (4)	-4.1 (2)
C ₄ -N ₅ -N ₁₄ -C ₁	63.3 (3)	-32.3 (2)
N ₅ -N ₁₄ -C ₁ -C ₂	-39.3 (3)	50.7 (2)
N ₁₄ -C ₁ -C ₂ -C ₃	8.1 (4)	-34.6 (3)
N ₅ -N ₁₄ -C ₁ -C ₁₇	85.6 (3)	--
N ₁₄ -C ₁ -C ₂ -C ₁₈	-149.2 (3)	--
N ₁₄ -C ₁ -C ₂ -O ₁₉	75.6 (3)	
C ₁₇ -C ₁ -C ₂ -C ₁₈	86.4 (3)	
C ₁₇ -C ₁ -C ₂ -O ₁₉	--	158.5 (1)
<u>Angulos de enlace (°)</u>		
C ₁ -N ₁₄ -N ₅	114.8 (2)	116.8 (1)
C ₁ -N ₁₄ -C ₁₃	116.5 (3)	118.5 (1)
C ₁₃ -N ₁₄ -N ₅	121.9 (3)	122.5 (1)
C ₄ -N ₅ -C ₆	117.9 (3)	116.4 (1)

átomos de nitrógeno presentan una hibridación próxima a sp^2 , aunque la distorsión del ciclo A origina una cierta pérdida del carácter sp^2 , tal y como hemos visto que sucede en los aductos de cicloadición. En 210, la disposición relativa de los grupos metilo viene dada por los ángulos configuracionales $\angle C17-C1-N14-N5$ ($+85.6^\circ$) y $\angle N14-C1-C2-C18$ (-149.2°), cuyo diferente signo indica una relación trans entre ambos sustituyentes.

En el análogo 212, el ángulo $\angle C17-C1-C2-O19$ tiene un valor de 158.5° , como corresponde a una disposición trans del oxígeno epoxídico respecto del metilo en C_1 . Este sustituyente tiene una orientación prácticamente axial en ambos compuestos (solamente 8° de desviación hacia el plano $N5-N14-C2-C3$ respecto de la posición axial teórica en 212).

Por lo que se refiere al ciclo de tetrahidropiridina terminal, el epóxido cis 210 muestra una conformación de sobre en $N14$, ligeramente distorsionada hacia una semisilla en el enlace C_2-C_3 (fig. 28), mientras que en el trans 212 es quasi-1,3-diplanar en los enlaces C_2-C_3 y C_4-N_{14} , distorsionada hacia semisilla en el enlace C_2-C_3 (fig. 29). Estos resultados avalan la utilización en el apartado 3.4 de modelos tipo semisilla para representar los iones bromonio cíclicos intermedios en las reacciones de adición electrófila a los diferentes sustratos.

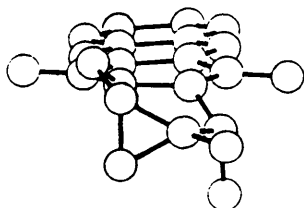


Fig. 28

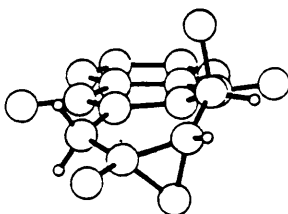


Fig. 29

De hecho, los datos de ^1H -RMN que se exponen en las tablas 28 y 29 para los tres epóxidos habrían permitido la asignación directa de la estereoquímica encontrada por difracción de rayos X.

Si se comparan los desplazamientos químicos de los isómeros cis y trans 210 y 211, en 211 H_1 está mucho más desapantallado ($\delta_{211} - \delta_{210} = 0.40$ ppm) debido a su disposición cis respecto del oxígeno oxiránico, y lo mismo sucede, por idéntico motivo, para H_{4a} ($\Delta\delta = 0.52$ ppm).

En cambio, H_{4e} está más desapantallado en 210 que en 211 ($\Delta\delta = 0.32$ ppm), ya que en 210 es este protón el que se ve afectado por la proximidad del átomo de oxígeno. En cuanto a 212, la similitud de los valores de δ para H_1 , H_{4a} y H_{4e} con los encontrados en 211 conduce a la asignación de la misma estereoquímica, como confirman los datos de rayos X.

Con fines comparativos respecto de la etapa nucleófila de las adiciones al doble enlace, se ensayó la reacción de los epóxidos así obte-

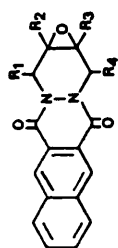


TABLA 28.- DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS $^1\text{H-RMN}$ EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS
EPOXIDOS (escala δ , ppm, CDCl_3)

Compuesto	R_1	R_2	R_3	R_4	H_1	R_1	R_2	R_3	H_4	R_4
<u>210</u>	Me	Me	H	H	5.15 (c)	1.23 (d)	1.53 (s)	3.30 (m)	3.65 (dd)	5.10 (dd)
<u>211</u>	Me	Me	H	H	5.55 (c)	1.35 (d)	1.53 (s)	3.40 (c)	4.17 (dd)	4.78 (dd)
<u>212</u>	Me	H	Me	H	5.66 (m)	1.44 (d)	3.31 (d)	1.56 (s)	4.02 (dd)	4.88 (dd)
<u>182</u>	Me	H	H	Me	5.52 (m)	1.52 (d)	3.46 (m)	3.46 (m)	5.52 (m)	1.50 (d)
<u>183</u>	Me	H	H	Me	5.55 (m)	1.52 (d)	3.68 (m)	3.68 (m)	5.55 (m)	1.50 (d)
<u>215</u>	CH_2OH	H	H	Me	5.41 (m)	4.17 (m)	3.54 (m)	3.76 (m)	5.74 (m)	1.58 (d)

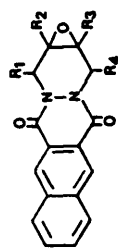
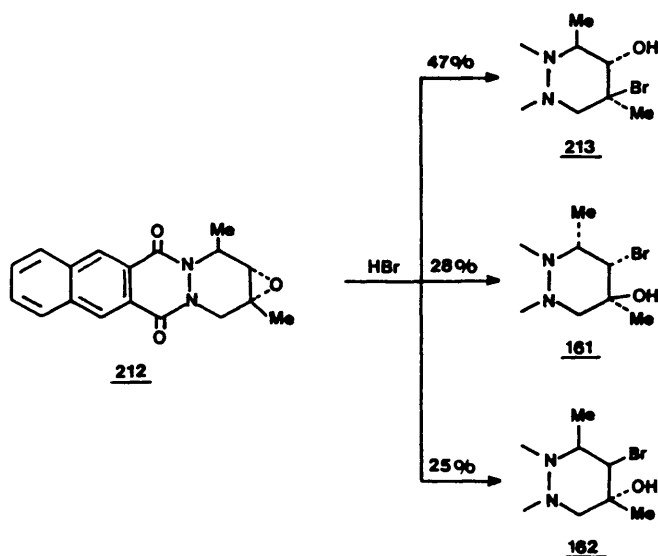


TABLA 29.- CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ^1H -RMN EN EL CICLO DE TETRAHIDROPYRIDAZINA TERMINAL DE LOS PRODUCTOS DE EPOXIDACION (Hz)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	J _{H₁R₁}	J _{H₁R₂}	J _{R₃H₄}	J _{R₃R₄}	J _{H₄R₄}	Otros
<u>210</u>	Me	Me	H	H	6.2	--	1.5	1.1	14.0	
<u>211</u>	Me	Me	H	H	7.0	--	1.3	1.2	14.0	
<u>212</u>	Me	H	Me	H	6.7	3.0	--	--	15.0	
<u>182</u>	Me	H	H	Me	7.2	1.4	1.4	--	7.2	J _{H₁H₃} = 0.8
<u>183</u>	Me	H	H	Me	6.8	4.2	4.2	--	6.8	
<u>215</u>	CH ₂ OH	H	H	Me	--	1.2	1.9	--	6.9	J _{H₂H₃} = 3.6 J _{CH₂} = 3.0

nidos con ácido bromhídrico acuoso. Tal y como se indica en el esquema 49, a partir de 212 se obtiene una mezcla de tres bromhidrinas isómeras, que se han identificado como los c-3-bromo-t-2-hidroxi-r-1-metil, 213 (47%), c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-metil (C_1 -Me ecuatorial, 161, 28%) y c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-metil (C_1 -Me axial, 162, 25%) derivados.



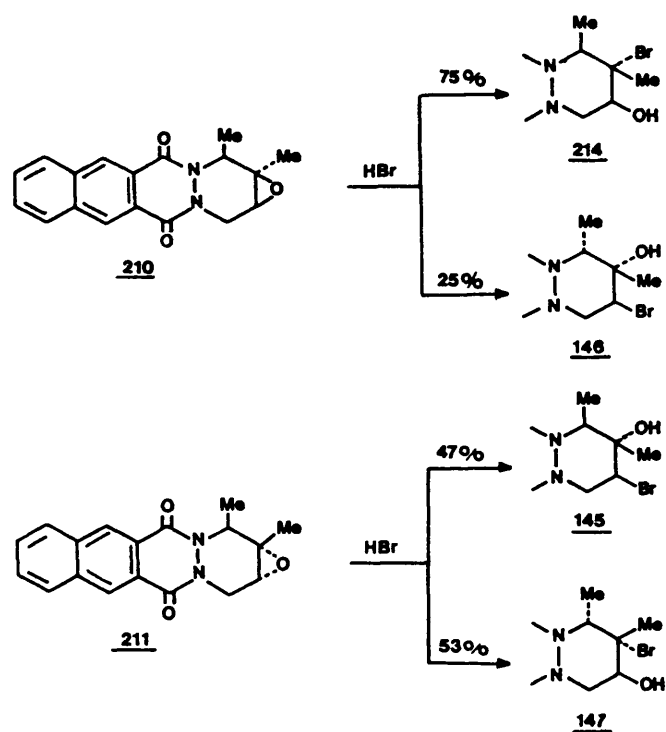
Esquema 49

Dos de ellos, son compuestos que habían sido previamente identificados como productos de la reacción del aducto 1,3-dimetil sustituido con NBS en medio ácido acuoso. El tercero, 213, no aparece en esa reacción, y se ha identificado por primera vez como producto de apertura del epóxido

212. Los razonamientos utilizados para su asignación estructural son los mismos ya discutidos para sus isómeros en el apartado 3.2.5, y sus datos ^1H -RMN se muestran, junto con los de éstos, en la tabla 29. Del desplazamiento químico del metilo en C_3 (2.00 ppm) se deduce que el átomo de halógeno se encuentra unido a ese carbono, y del valor de $J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ (2.1 Hz) el carácter axial de los sustituyentes en C_1 y C_2 .

Cuando los epóxidos 210 y 211 se hicieron reaccionar con ácido bromhídrico, se aislaron las bromhidrinas que se indican en el esquema 50. A partir de 210, los t-3-bromo-c-2-hidroxi-r-1-metil (146, 25%) y t-2-bromo-c-3-hidroxi-r-1-metil (214, 75%) derivados. A partir de 211, los c-3-bromo-t-2-hidroxi-r-1-metil (145, 47%) y t-3-hidroxi-c-2-bromo-r-1-metil (147, 53%) derivados.

Tres de estos compuestos habían sido identificados como productos de adición de NBS en medio ácido acuoso al aducto 1,2-dimetil sustituido. La bromhidrina 214 se obtiene por primera vez, y se ha identificado siguiendo los criterios ya especificados en el apartado 3.2.4 para los productos de adición de este aducto. En las tablas 13 y 14 se muestran los datos ^1H -RMN para esta bromhidrina. El desplazamiento químico del metilo en C_2 (2.13 ppm) indica que es geminal a átomo de halógeno. El valor de las constantes de acoplamiento $J_{\text{H}_3\text{H}_{4a}}$ (≈ 1.5 Hz) demuestra que el grupo hidroxilo presenta una orientación axial, y la existencia de un acoplamiento a larga distancia entre H_1 y H_3 ($J_{\text{H}_1\text{H}_3} = 1.5$ Hz), así como el valor de J_{MeH_1} (6.8 Hz) son indicativos de la orientación axial del metilo en C_1 .



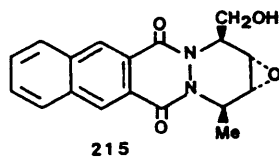
Esquema 50

Como ya se ha comentado en el apartado 3.2.6, la reacción del aducto cis-1,4-dimetil sustituido con ácido m-cloroperbenzoico da lugar a la formación estereoespecífica del epóxido trans **182**, como era de esperar, dado el impedi-

mento estérico debido a los grupos metilo. El epóxido cis 183, se forma, sin embargo, por tratamiento de la bromhidrina 176 con NaOH acuoso.

Ambas reacciones se muestran en el esquema 42 y no es necesario volver sobre ellas.

Por otra parte, a partir del aducto cis-1-hidroximetil-4-metil sustituido se aísla también un único epóxido, que en base a los datos $^1\text{H-RMN}$ parece presentar una disposición trans del oxígeno epoxídico respecto de los sustituyentes en C_1 y C_4 (215). En efecto, los valores de constantes de acoplamiento $J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ y $J_{\text{H}_3\text{H}_4}$ son muy similares a los encontrados en el epóxido trans del aducto 1,4-dimetil sustituido y difieren considerablemente de los obtenidos para el cis (véase tabla 18) por lo que, de acuerdo, con los razonamientos empleados para la asignación de ambos isómeros, en este caso debe tratarse del epóxido trans.



Aunque en los dos aductos 1,4-disustituidos no hay activación directa del doble enlace, se consigue en ambos casos la formación directa del epóxido.

Sin embargo, los rendimientos son mucho menores que en aquellos casos en que el doble enlace se encuentra susti-

tuido por grupos metilo y por ello no ha sido posible llevar a cabo reacciones de apertura del ciclo oxiránico, al no disponer de cantidades suficientes de epóxido para ello.

En un trabajo anterior se han realizado ensayos de epoxidación de los productos de isomerización de los aductos 2-metil y 2,3-dimetil sustituidos. En ningún caso se pudieron aislar los correspondientes epóxidos. Sin embargo, éstos deben formarse en la reacción, ya que los productos que se identifican en la misma lo son de adición de un grupo hidroxilo y un etoxilo al doble enlace. Es lógico suponer, por tanto, que la formación del epóxido tiene lugar, pero que éste es muy reactivo y en el proceso de purificación cromatográfica adiciona el etanol utilizado como eluyente. Dada la diferente vía por la que se llega a estos productos de adición, los epóxidos de los productos de isomerización no parecen adecuados como modelos para la adición electrófila y, por ello, no se han incluido en esta Memoria, por lo que se remite al lector interesado a la referencia correspondiente¹⁰⁹.

3.4 Reacciones de adición electrófila: Efectos estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos originados por los sustituyentes del ciclo A

Una vez descritas las distribuciones de productos que se obtienen en las reacciones de adición electrófila a los diferentes sustratos utilizados, comentaremos en este apartado la influencia que ejerce la disposición de los sustituyentes en el ciclo A sobre el curso estérico de la adición.

El curso de las adiciones electrófilas a dobles enlaces en compuestos cíclicos está controlado por tres tipos de efectos: electrónicos, estéricos y estereoelectrónicos¹⁶. Los efectos electrónicos del sustituyente se encuentran gobernados por la regla de Markownikoff, que predice la unión de la parte electrófila del reactivo al extremo menos sustituido del doble enlace. Los estéricos responden a interacciones desfavorables entre los sustituyentes y el reactivo atacante, que hacen uno de los lados del doble enlace menos accesible a este último. Los efectos estereoelectrónicos favorecen la formación de productos 1,2-trans-diaxiales, que tiene lugar vía la situación conformacional energéticamente más favorecida.

Dependiendo de la estructura del sustrato, estos tres tipos de efectos pueden ser consonantes o disonantes, y la introducción de sustituyentes en el ciclo puede modificar la importancia relativa de los mismos⁷².

En el mecanismo habitualmente considerado para las adiciones a derivados de ciclohexeno, la estereoselectividad

viene controlada durante una primera etapa electrófila determinante de la velocidad de reacción, y la regioselectividad durante la etapa nucleófila subsiguiente. En ausencia de interacciones específicas entre los sustituyentes del sustrato y el electrófilo, las distribuciones de productos obtenidos pueden racionalizarse en función de la estereoselectividad de la epoxidación del doble enlace y de la regioselectividad de las reacciones de apertura de los correspondientes epóxidos⁶⁴.

Tomando como base estas ideas, vamos a analizar los resultados obtenidos para cada sustrato. No consideraremos los descritos en el apartado 3.2.1 para el aducto 2,3-dimetil sustituido, ya que debido a la simetría en la sustitución del doble enlace no presenta interés desde el punto de vista estereoquímico. Solamente señalaremos que, como se ha demostrado en un trabajo anterior³², las adiciones a este sustrato tienen siempre lugar de forma anti, y que cuando se produce deshidrohalogenación y una nueva adición sobre el doble enlace C_1-C_2 , ésta aparece como regioespecífica, entrando el reactivo nucleófilo en posición contigua a nitrógeno, aspecto que se justificará más adelante.

En la elaboración de las tablas de las distribuciones de productos, los que proceden de la deshidrohalogenación de los productos iniciales de adición y los de posterior adición al doble enlace C_1-C_2 se han incluido como tales productos iniciales.

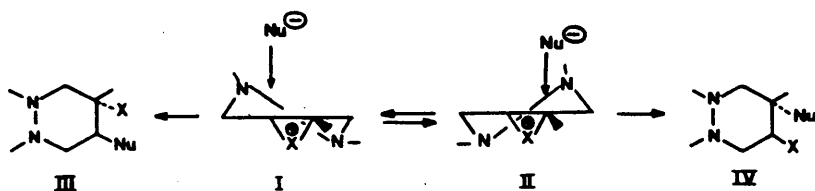
Aquellos otros minoritarios que, debido a su escaso porcentaje, no han podido ser identificados, no se han incluido en la distribución.

Los resultados obtenidos en las reacciones de adición llevadas a cabo sobre el aducto 2-metil sustituido pueden utilizarse para comprobar la influencia de la especie atacante sobre la etapa nucleófila, ya que puede considerarse que con este sustrato la distribución de productos no depende de la etapa electrófila.

De hecho, el ión halonio consta de dos confórmeros, I y II, que se interconvierten a una velocidad superior a la del ataque nucleófilo. Ambos pueden experimentar una apertura antiperiplanar por ataque en C_2 ó C_3 , que dependerá exclusivamente del efecto inductivo del metilo en C_2 (tabla 30).

Como es lógico, en ausencia de requerimientos de tipo estérico, predomina claramente el ataque en C_2 en todos los casos (tabla 30), pudiendo comprobarse la importancia del efecto electrónico del metilo. Se observan, sin embargo, diferencias notables en función del reactivo, encontrándose una mayor regioselectividad del ataque nucleófilo en las reacciones con N-bromosuccinimida que en las llevadas a cabo con las azidas de iodo y bromo. Independientemente de la influencia que sobre ello pueda tener la utilización de medios de reacción muy diferentes, es conocido que los iones azido tienen una especial preferencia por el ataque al átomo de carbono menos sustituido, de acuerdo con el predominio de los efectos estéricos primarios sobre los polares en reacciones S_N2 ⁸⁴.

Tabla 30.- Regioselectividad y modelos para el ataque nucleófilo en las reacciones de adición electrófila al aducto 2-metil sustituido

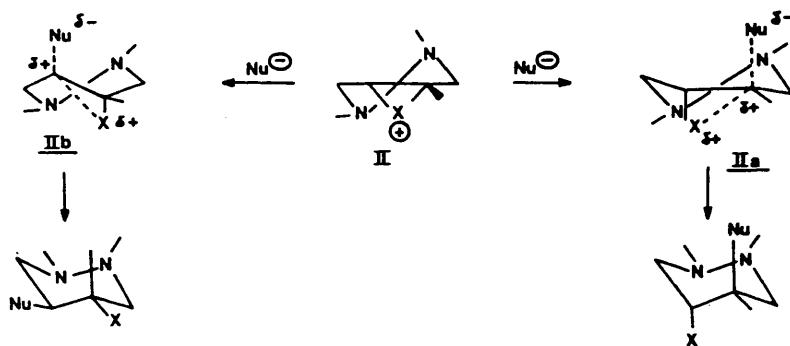


Reactivo	Regioselectividad del ataque nucleófilo, (IV:III)
NBS/H ₂ O	89:11
NBS/EtOH	86:14
IN ₃	64:36
BrN ₃	62:38
HBr (epóxido)	60:40

En la apertura del epóxido correspondiente a este aducto con ácido bromhídrico, los datos existentes son similares a los de la adición de azidas al doble enlace (tabla 30), aunque en este caso la regioselectividad es del mismo sentido pero menor que cualquiera de las obtenidas para las adiciones al doble enlace.

Desde el punto de vista estereoelectrónico, se obtienen siempre de forma exclusiva los productos de adición

transdiaxiales. Como se ejemplifica en el esquema 51 para el ión bromonio II, ello es consecuencia de la preferencia conformacional por el ataque del reactivo nucleófilo en C₂ en una dirección antiparalela al enlace axial en C₁, a través de un estado de transición tipo silla, IIa. El ataque en C₃ sería paralelo respecto del enlace axial en C₁, y debería transcurrir a través de un estado de transición IIb tipo bote para dar lugar al producto de adición diecuatorial, en un proceso energéticamente más desfavorecido^{67,123}.



Esquema 51

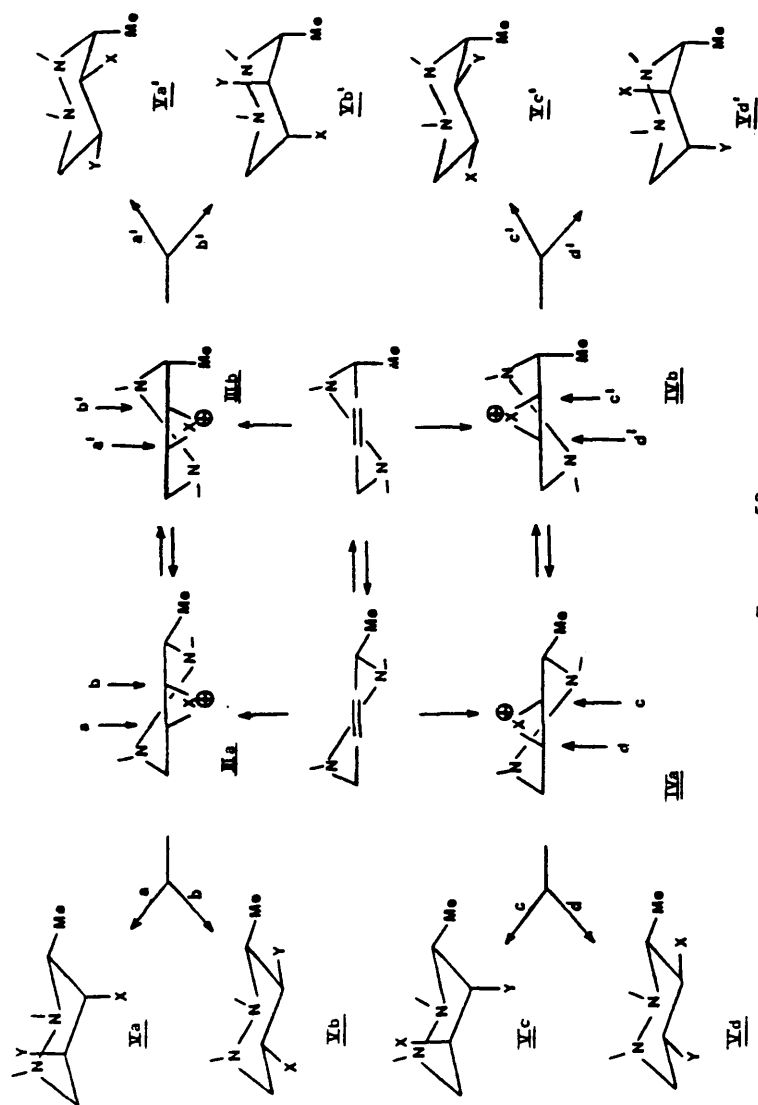
Consideremos ahora el caso del aducto 1-metil sustituido. Aquí se introduce un factor estérico no existente en el compuesto anterior, ya que el ataque electrófilo puede producirse en disposición sin o anti respecto del sustituyente en 1, originándose los correspondientes iones halonio diastereómeros. las distintas posibilidades para la forma-

ción de los productos de reacción se muestran en el esquema 52.

El ataque electrófilo sin o anti respecto del grupo metilo dará lugar, respectivamente, a la formación de los iones halonio intermedios III a-b y IV a-b, en los que el grupo metilo puede presentar una orientación axial o ecuatorial. A continuación se producirá un ataque antiparalelo axial del nucleófilo a través de un estado de transición tipo silla, que puede dar lugar a los productos Va, Vc, Vb', Vd', o paralelo ecuatorial, vía un estado de transición tipo de bote, que originará los productos Vb, Vd, Va' y Vc'.

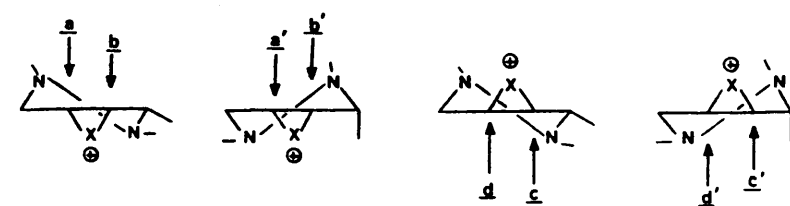
Todas estas variantes en el ataque del reactivo nucleófilo se producirán a diferentes velocidades en función de los factores estéricos, electrónicos y conformacionales operantes en cada caso.

En la tabla 31 se expresan la estereoselectividad sin o anti del ataque electrófilo respecto del grupo metilo para los diferentes reactivos. Puede apreciarse que el ataque electrófilo tiene lugar de forma preferentemente anti con NBS/EtOH, BrN₃ y IN₃. Este resultado es esperable, ya que se produce por el lado estéricamente menos impedido de la molécula. Demuestra, por otra parte, que un grupo metilo en posición alílica ejerce una influencia estérica notable, lo que es probablemente debido a que la repulsión con el grupo carbonilo en el anillo B distorsiona el anillo A lo suficiente como para que se cree un impedimento relativamente elevado para el ataque del electrófilo, incluso cuando el metilo presenta una orientación pseudoecuatorial.



Esquema 52

Tabla 31.- Estereoselectividad, regioselectividad y modelos para el ataque nucleófilo en las reacciones de adición electrófila al aducto 1-metil sustituido



Reactivo	Estereoselectividad ataque electrófilo	Regioselectividad ataque nucleófilo	
	anti:sin	a,a':b,b'	c,c':d,d'
NBS/H ₂ O	0:100	100:0	--
NBS/EtOH	100:0	--	100:0
BrN ₃	52:48	0:48	52:0
IN ₃	70:30	0:30	70:0

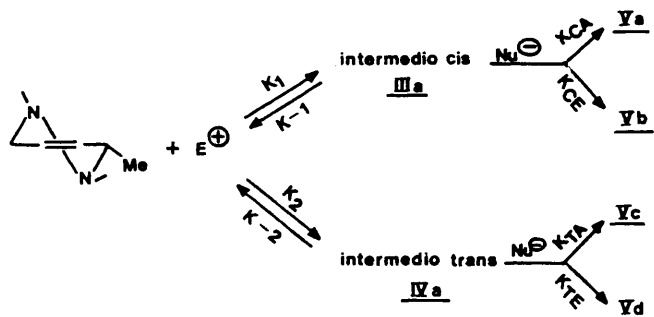
Por otra parte, la estereoselectividad es más elevada con IN₃ que con BrN₃, debido al mayor tamaño del halógeno atacante, y aún más con NBS/EtOH, donde el electrófilo es, probablemente, una molécula de NBS polarizada, cuyos requerimientos estéricos deben ser elevados.

En cambio, la reacción con NBS/H₂O se produce a través del ión halonio cis, obviamente más impedido. Este resultado era también esperable, ya que es bien conocido que la estereoselectividad de las adiciones electrófilas de este reactivo sigue habitualmente esa pauta^{50,52,54,59,64,66}.

Basándose en diversas pruebas cinéticas⁶⁹⁻⁷¹, y numerosos resultados experimentales, Berti y col. han propuesto que en las reacciones con NBS/H₂O se produce un cambio en el paso determinante de la velocidad, de modo que tanto la estereo- como la regioselectividad vienen controladas por factores que operan en una etapa nucleófila lenta, mientras que la electrófila es reversible.

Esto implica que en el esquema 53, K_{CA} , K_{CE} , K_{TA} , $K_{TE} < K_1$, K_2 , K_{-1} , K_{-2} y que el intermedio *cis* es más reactivo que el *trans*, es decir, $K_{CA} + K_{CE} > K_{TA} + K_{TE}$ ⁶⁴.

La explicación que se ha dado a este hecho es que los intermedios de reacción pueden representarse como se indica en la figura 30, en la que el bromo está unido a la vez al anillo y al nitrógeno amídico, con lo que se forman más rápidamente y son menos reactivos que los propios iones bromonio. En este supuesto, el intermedio *cis* es más reacti-



Esquema 53

vo que el trans, ya que el ataque del nucleófilo tienen lugar más fácilmente por lo que se forma de manera predominante.

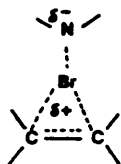


Fig. 30

Por lo que se refiere a la etapa nucleófila, el comportamiento es homogéneo para todos los reactivos en el ataque al ión halonio trans, que se produce mediante un ataque antiparalelo axial en C_2 (ataque c en la tabla 31), conformacionalmente mucho más favorecido que el ecuatorial en C_3 , por lo que tiene lugar a pesar del impedimento estérico que implica la proximidad del grupo metilo ecuatorial en C_1 . La regioespecificidad obtenida en todos los casos demuestra el claro predominio de los aspectos conformacionales sobre el efecto estérico del metilo, minimizado por otra parte por su disposición seudoecuatorial. Predominio que coincide con los resultados encontrados en sistemas ciclohexánicos^{61,64}.

El ataque nucleófilo sobre el ión halonio cis transcurre de la misma forma en las azidas de bromo y yodo, mediante ataque antiparalelo (b' en la tabla 31) en C_2 con el metilo en C_1 en una orientación axial. También tiene lugar un ataque antiparalelo del nucleófilo en C_3 (a en la tabla

31) en la reacción con NBS/H₂O, pero ahora con el metilo en C₁ ecuatorial.

La diferencia observada puede tal vez justificarse en términos de la variación de mecanismo ya señalada para este último reactivo. En efecto, en los intermedios de reacción cis, el grupo metilo puede verse sometido a interacciones estéricas con el carbonilo del anillo B y con el ión halonio. Si los intermedios de la reacción con NBS/H₂O tienen las características señaladas más arriba, su interacción con el grupo metilo debe ser más desfavorable que la que corresponde a un ión halonio típico. No es de extrañar, por tanto, que el metilo presente en este último caso tenga una mayor tendencia a adoptar una orientación pseudoecuatorial, a pesar de la tensión estérica A^{1,3} a que ello da lugar. Con esto se explica la diferencia de regioselectividad observada (fig 30 bis).

En cualquier caso, también aquí se comprueba el predominio de los factores conformacionales en la etapa nucleófila de la reacción.



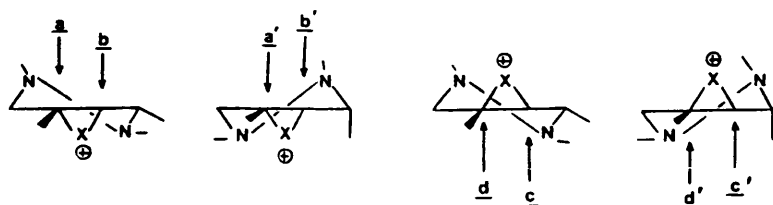
Fig. 30 bis

En el aducto 1,3-dimetil sustituido, se combinan las interacciones estéricas a que puede dar lugar la presencia del metilo en posición alílica con el efecto electrónico del grupo metilo unido al doble enlace que, como hemos visto en el aducto 2-metil sustituido, tiene una influencia destacada sobre la regioselectividad de la reacción en ausencia de factores conformacionales o estéricos. No debe ser así en este caso, ya que en la tabla 32 se comprueba que la entrada del nucleófilo tiene lugar en C_2 de forma muy selectiva.

Los datos de la estereoselectividad del ataque electrófilo (tabla 32) indican que en las reacciones con NBS/EtOH, BrN_3 y IN_3 se forma muy preferentemente el ión halonio en disposición trans respecto del C_1 -metilo, estéricamente menos impedido. En cambio, tal y como sucedía con el sustrato anterior, el ión halonio cis es el que se forma mayoritariamente en la reacción con NBS/ H_2O . Este dato apoya la suposición de que el intermedio cis, menos estable y más reactivo que el trans, se forma en una etapa reversible y no determinante de la velocidad.

En la etapa nucleófila, si exceptuamos la reacción con NBS/ H_2O , se manifiesta la misma tendencia observada en el aducto 1-metil sustituido, que implica el ataque antiparalelo en C_2 (ataque \underline{c} en la tabla 32), indicativa de la disposición del grupo metilo a presentar una orientación pseudoecuatorial, lo que desfavorece por motivos conformacionales y estéricos el ataque del nucleófilo en posición 3, a pesar del efecto inductivo del C_3 -metilo.

Tabla 32.- Estereoselectividad, regioselectividad y modelos para el ataque nucleófilo en las reacciones de adición electrófila al aducto 1,3-dimetil sustituido



Reactivo	Estereoselectividad	Regioselectividad	
	ataque electrófilo	ataque nucleófilo	
	anti:sin	a,a':b,b'	c,c':d,d'
NBS/H ₂ O	21:79	79:0	0:21
NBS/EtOH	75:25	25:0	75:0
BrN ₃	100:0	--	100:0
IN ₃	100:0	--	100:0
HBr (epóxido)	100:0	--	53:47

De hecho, la reacción con NBS/H₂O es aparentemente más sensible al efecto inductivo del metilo en C₃. Pero ello es debido a que se produce de manera preferente el ataque del hidroxilo en la posición 3 de los iones halonio intermedios trans y cis, con una orientación del metilo en C₁ axial en el primer caso y ecuatorial en el segundo, debido a las especiales características apuntadas más arriba para el ión bromonio en esta reacción. El ataque del nucleófilo en posición 3 está favorecido simultáneamente por ser antiparalelo, mínimo impedimento estérico, y el efecto inductivo del metilo.



Fig. 31

En la fig. 31 se resumen las vías de ataque nucleófilo que dan lugar a los productos mayoritarios con los diferentes reactivos. Puede concluirse que la combinación de los factores stereoelectrónicos y estéricos sigue siendo determinante, y que el efecto electrónico del sustituyente no es capaz de revertir la regioselectividad de la reacción cuando se encuentra en contraposición con ellos. Es interesante comparar los resultados de la etapa nucleófila con los que se obtienen en la apertura de los epóxidos correspondientes, resultados que se incluyen también en la tabla 32. Como era de esperar, la estereoselectividad de la epoxidación es del mismo signo que la de la formación del ión halonio, aislándose exclusivamente el epóxido que presenta una disposición trans del grupo metilo en C_1 respecto del anillo oxiránico.

De la distribución de productos obtenida en la reacción de este epóxido con HBr se deduce que es ampliamente mayoritario (47%) el ataque antiparalelo axial en C_3 (d' en la tabla 32), que se representa en la fig. 32 sobre el

modelo obtenido por difracción del rayos X y comentado en páginas anteriores. El comportamiento es idéntico al observado para la adición de NBS/H₂O al aducto de partida y los motivos los mismos: es un proceso favorecido tanto por tratarse de un ataque antiparalelo como por el efecto de cesión de electrones del grupo metilo, y si estéricamente puede argüirse que el metilo axial en C₁ dificulta el ataque del reactivo, hay que tener en cuenta que en esa disposición la interacción con el grupo carbonilo es mínima. Además, como se ha pretendido representar en la fig. 32, y de acuerdo con la propuesta de Bellucci y col.⁶⁶ y los cálculos realizados por Fukui para la reacción del ión hidruro con epóxidos¹²⁴, el ataque del nucleófilo tiene lugar de forma oblicua y en la dirección del enlace C-Z que se rompe. Ello hace que el impedimento estérico del metilo axial en C₁ para el ataque del nucleófilo por la vía d' sea un factor menos importante de lo que en principio podría pensarse.

Por otra parte, el segundo producto más abundante corresponde precisamente al ataque antiparalelo axial en C₂ con el metilo en C₁ ecuatorial (c en la tabla 32), desfavorecido desde el punto de vista electrónico, pero donde la interacción nucleófilo/metilo se ve considerablemente aliviada.

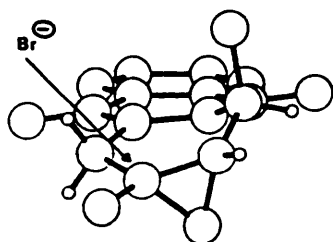


Fig. 32

Tal y como se ha comentado en el apartado correspondiente, la distribución de productos en las reacciones de adición realizadas sobre el aducto 1,2-dimetil sustituido es la que presenta una mayor complejidad. El cambio de posición del grupo metilo unido al doble enlace modifica aparentemente la regioselectividad, apareciendo diversos productos de reacción con el nucleófilo en C₃.

De nuevo los datos correspondientes a la estereoselectividad del ataque electrófilo indican un ataque predominantemente anti, estéricamente favorecido, salvo en el caso de la reacción con NBS/H₂O (tabla 33), lo que confirma los razonamientos expuestos para los sustratos anteriores.

Por lo que a la regioselectividad se refiere, cuando el ataque nucleófilo se produce sobre el ión bromonio trans, los resultados son concordantes con lo que se ha comentado previamente para los sustratos relacionados. Los productos

Tabla 33.- Estereoselectividad, regioselectividad y modelos para el ataque nucleófilo en las reacciones de adición electrófila al aducto 1,2-dimetil sustituido

Reactivo	Estereoselectividad ataque electrófilo anti:sin	Regioselectividad ataque nucleófilo a,a':b,b' c,c':d,d'	
NBS/H ₂ O	16:84	14:86	100:0
NBS/EtOH	65:35	0:100	56:44
BrN ₃	63:37	36:64	100:0
IN ₃	55:45	28:72	100:0
HBr (epóxido)	78:22	25:75	53:47

mayoritarios corresponden a un ataque antiparalelo axial en C₂ con el metilo en C₁ ecuatorial (vía c en la tabla 33), proceso favorecido tanto desde el punto de vista conformacional como por el efecto electrónico del metilo y la mínima interacción estérica que supone.

Los datos de regioselectividad para el ataque del nucleófilo sobre el ión bromonio cis muestran que está especialmente favorecido el ataque antiparalelo axial en C₂ con el metilo en C₁ axial (b' en la tabla 33), en un comporta-

miento similar al observado para el aducto 1-metil sustituido, y que implica efectos electrónicos y conformacionales consonantes. Estos resultados muestran cómo, en ausencia de otros factores contrapuestos, el metilo en C₁ tiende a adoptar una orientación axial para disminuir la interacción estérica metilo/carbonilo. Por otra parte, los productos minoritarios corresponden al ataque antiparalelo en C₃ o paralelo en C₂ con el metilo ecuatorial, y aquí tenemos un caso en el que se comprueba la influencia del efecto inductivo en C₂ sobre la regioselectividad, incluso aunque ello implique aspectos conformacionales desfavorables. No debe olvidarse, sin embargo, el carácter minoritario de estos últimos compuestos dentro de la distribución de productos para cada reacción.

Si consideramos ahora lo que sucede en la apertura de los epóxidos diastereómeros cis y trans de este aducto con HBr, los resultados son perfectamente relacionables (tabla 33). En primer lugar, el predominio del ataque electrófilo anti en la reacción de epoxidación es análogo al encontrado para todas las reacciones de adición, excepto con NBS/H₂O. Por lo que se refiere a la reacción con HBr, en el epóxido trans predomina el ataque antiparalelo en C₂, con el metilo en C₁ ecuatorial, seguido muy de cerca por el ataque antiparalelo en C₃ con el metilo en C₁ axial (fig. 33). También aquí los aspectos estereoelectrónicos son determinantes, y el producto mayoritario está favorecido por el efecto inductivo del metilo. La menor regioselectividad observada respecto de los iones halonio puede deberse a que los reque-

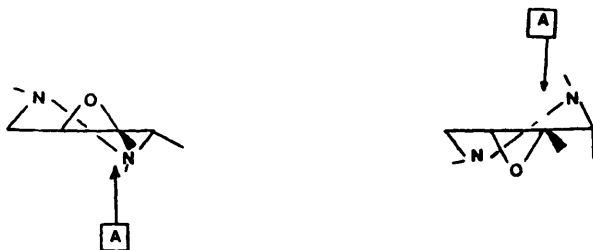


Fig. 33

rimientos estéricos del oxígeno son menores que los del halógeno, por lo que hay una mayor tendencia del C_1 -metilo a orientarse axialmente, con lo que se reduce la interacción metilo/carbonilo.

En cuanto al epóxido cis, predomina el ataque antiparalelo en C_2 con el metilo en C_1 axial, muy favorecido por la consonancia de todos los efectos implicados, en un comportamiento también paralelo al de la etapa nucleófila de las adiciones al doble enlace.

Es curioso comprobar que se obtiene un porcentaje mucho más elevado de productos con el metilo en C_1 ecuatorial en las reacciones llevadas a cabo sobre el aducto 1,3-dimetil que en las correspondientes al 1,2-dimetil sustituido. Una posible explicación a este hecho consistiría en considerar que los dos grupos metilo en C_1 y C_2 presentan una interacción "gauche" desestabilizante que disminuye cuando el metilo en C_1 se orienta axialmente⁹⁸, lo que justificaría la mayor tendencia del C_1 -Me a adoptar esa orientación en el aducto 1,2-dimetil sustituido.

Una vez que se han discutido los resultados encontrados para los tres aductos 1-metil sustituidos, pueden extractarse, a partir de todo lo dicho, los aspectos siguientes:

a) La estereoquímica de las adiciones electrófilas es predominantemente anti respecto del metilo en C_1 , excepto en las reacciones con NBS/ H_2O , en las que se invierte esta tendencia.

b) Los aspectos estereoelectrónicos son habitualmente determinantes en la etapa nucleófila, obteniéndose muy mayoritaria o exclusivamente productos de adición procedentes de un ataque antiparalelo del nucleófilo.

c) Como consecuencia de lo anterior, la orientación del metilo en C_1 es un aspecto fundamental en la regioselectividad del proceso, y esta orientación depende a su vez de un delicado balance entre las interacciones estéricas existentes con el ión halonio o los sustituyentes del ciclo A y con el grupo carbonilo del ciclo B.

d) La influencia del efecto electrónico de los sustituyentes en C_2 ó C_3 sobre la regioselectividad es mínima, y sólo resulta apreciable en la formación de algunos productos minoritarios.

e) La epoxidación del doble enlace y la apertura nucleófila del epóxido pueden tomarse razonablemente como modelos de las etapas electrófila y nucleófila de la adición al doble enlace.

Por último, vamos a referirnos brevemente a la estereoquímica de los derivados dibromados obtenidos como sub-

productos en varias de las reacciones estudiadas. En todos los casos se aíslan exclusivamente productos con los dos átomos de bromo en disposición trans-diaxial. En los aductos 1-metil y 1,3-dimetil sustituidos, el metilo en C_1 es ecuatorial, y en el 1,2-dimetil sustituido, axial. Estos resultados son concordantes con los correspondientes a los productos mayoritarios obtenidos en cada caso, y su formación puede justificarse considerando que debe tener lugar vía el ión bromonio intermedio trans, mediante los ataques nucleófilos antiparalelos en C_2 ó C_3 representados en la fig. 34. Ello está de acuerdo con la idea de que la interacción esté-

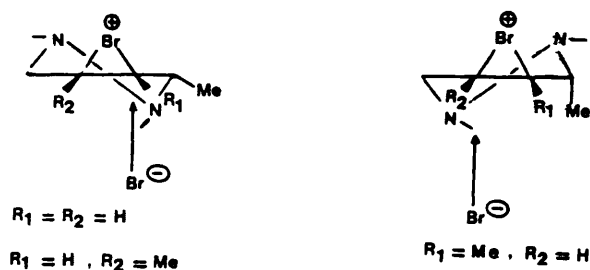


Fig. 34

rica "gauche" Me-Me en el aducto 1,2-dimetil sustituido favorece la orientación pseudoaxial del metilo en C_1 .

Nos ocuparemos ahora de los aductos 1,4-disustituídos. En todas las reacciones de adición al sustrato dimeti-

lado, 100, se obtiene un único producto. Los datos de difracción de rayos X del sustrato, y los de ^1H -RMN de los productos de reacción permiten asignar una conformación de bote torsionado como la que se indica en la fig. 35 para los obtenidos con NBS/ H_2O y N_3Br , y de semisilla 1,2-diplanar para los procedentes de las reacciones con NBS/ EtOH y IN_3 , con los sustituyentes en orientación pseudoecuatorial en este último caso; estando en todos los casos el átomo de halógeno en disposición trans respecto de los grupos metilo.

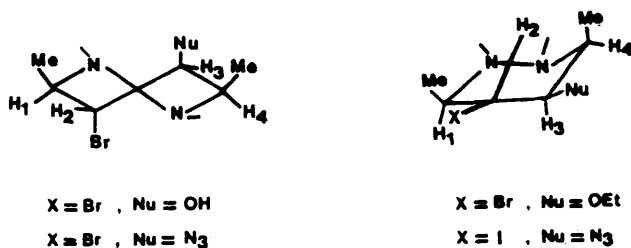


Fig. 35

La estereoespecificidad observada indica que las reacciones transcurren exclusivamente vía la formación del ión halonio trans. La presencia de dos sustituyentes en orientación cis en C_1 y C_4 , que fuerza, como hemos visto, una conformación tipo bote con ambos grupos metilo orientados hacia el interior del ciclo, hace que la formación del ión halonio cis esté tan desfavorecida estéricamente que no se produce en ningún caso, ni siquiera cuando se utiliza NBS/ H_2O como

reactivo. La simetría de la sustitución impide la referencia a cualquier tipo de regioselectividad.

Por otra parte, las diferencias conformacionales observadas en los productos de reacción proceden, sin duda, de la congestión estérica que presentan los productos de adición. Cuando existen sustituyentes especialmente voluminosos (iodo o etoxilo) la forma de bote torsionado colapsa a la de silla, con los sustituyentes pseudoecuatorialmente orientados, para aliviar la elevada tensión estérica, según un comportamiento conocido en las adiciones a derivados de ciclohexeno^{67,123}.

Sin embargo, al sustituir uno de los metilos por un grupo hidroximetilo, los resultados son muy diferentes (tabla 34). En todos los casos se obtienen dos productos de adición, correspondientes al ataque del nucleófilo en C₂ sobre el ión halonio trans (mayoritario con las haloazidas o en C₃ sobre el ión halonio cis (mayoritario con NBS/H₂O). A pesar de la disustitución en 1,4, la reacción ya no es estereoespecífica.

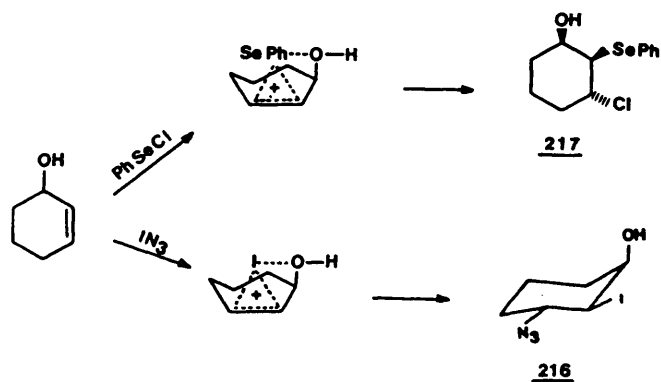
Estos resultados son los esperables, si se tiene en cuenta el carácter polar del grupo hidroxilo. Es bien conocido que las adiciones electrófilas a 3-metoxi y 3-hidroxiciclohexeno se producen con un fuerte predominio de la estereoselectividad sin frente a la anti^{57,59}, lo que se justifica en función de una interacción ejercida por el sustituyente polar sobre el reactivo, que hace que la polarización de este último se produzca más fácilmente^{125,127}. Habitualmente la reacción es estereoespecíficamente sin; así, el

Tabla 34.- Estereoselectividad y modelos para el ataque nucleófilo en las reacciones de adición electrófila al aducto 1-hidroximetil-4-metil sustituido



Reactivo	Estereoselectividad
	anti:sin
NBS/H ₂ O	20:80
BrN ₃	61:39
IN ₃	53:47

proceso de 3-hidrociclohexeno con azida de iodo da lugar exclusivamente al aducto 216⁶⁰, y con cloruro de fenilsele-
nio a 217¹²⁶ (esquema 54).



Esquema 54

En nuestro caso, la presencia del metilo en C_4 dificulta el ataque sin del reactivo y hace que se obtenga una mezcla de productos procedentes de los iones halonio trans y cis.

El ataque del nucleófilo sobre el ión halonio cis se produce en todos los casos en posición C_3 . Este resultado es acorde con los representados en el esquema 54, y se debe a que la interacción entre el halógeno y el átomo de oxígeno controla la regioselectividad, favoreciendo la ruptura del enlace C_3-X y la entrada del nucleófilo en C_3 .

Con el ión halonio trans, se invierte la regioespecificidad, produciéndose el ataque del nucleófilo en posición C_2 , la más próxima al grupo hidroxilo.

Este resultado es similar al obtenido en las adiciones de ácido hipobromoso a derivados de colest-2-eno¹²⁸ (fig. 36), donde la interacción del sustituyente polar con el ión bromonio trans dirige el ataque del nucleófilo al originar la ruptura regioespecífica del mismo, y está especialmente favorecido en la reacción con NBS/ H_2O , debido a la

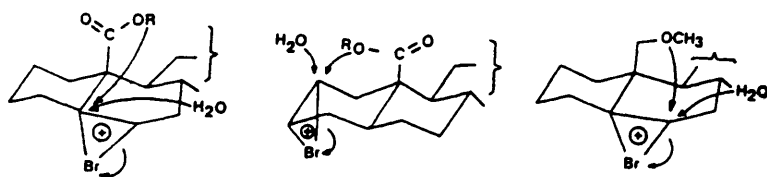


Fig. 36

formación de un fuerte enlace de hidrógeno, que estabiliza el producto de adición.

Son, por tanto, las interacciones polares del grupo hidroxilo con el halógeno o los átomos de carbono del ión halonio *cis* o *trans* los que gobiernan la regioselectividad, mientras que el efecto electrónico del sustituyente carece de importancia.

Una vez que se han discutido la regio- y estereoselectividad de las reacciones de adición electrófila en los aductos de cicloadición, comentaremos los resultados obtenidos a partir de los productos de isomerización del doble enlace.

En todos los casos llama especialmente la atención el carácter regioespecífico de las adiciones electrófilas al doble enlace, ya que se aíslan los productos de reacción con el nucleófilo en posición contigua a nitrógeno, y con una orientación transdiaxial de los sustituyentes introducidos en el ciclo A. Estos resultados contrastan con los encontrados en trabajos anteriores para la apertura nucleófila de los correspondientes epóxidos¹⁰⁹, que tiene lugar de forma regioselectiva en el mismo sentido, pero no regioespecífica. Son, sin embargo, coincidentes con los correspondientes a la segunda adición electrófila en los productos de deshidrohalogenación que se forman en las reacciones de adición electrófila de los aductos, según se ha descrito en los apartados anteriores.

En las reacciones llevadas a cabo sobre los productos de isomerización 2-metil y 2,3-dimetil sustituido, se

aísla un único regioisómero, con la posición y orientación de los sustituyentes que se muestran en la fig. 37, junto con aldehidos procedentes de la apertura del ciclo A y pro-



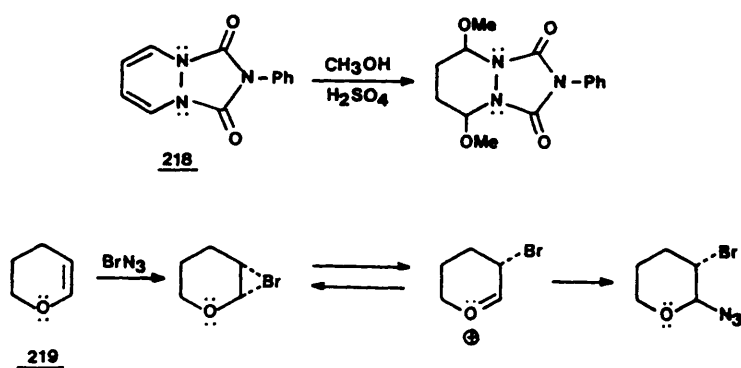
Fig. 37

ductos de sustitución del halógeno en C_2 por el nucleófilo. Solamente en la reacción del aducto 2-metil sustituido con NBS/EtOH se obtiene como producto minoritario un aldehido abierto con un grupo etoxilo en C_2 , en el que lo más probable es que el átomo de halógeno haya sido sustituido por el nucleófilo en el mismo medio de reacción, en analogía con la facilidad con que se produce esta sustitución en estructuras relacionadas¹²⁷ (de hecho, basta con mantener una disolución de cualquiera de estos productos de adición en DMSO/ H_2O durante unas horas para que se produzca en muy alto porcentaje la sustitución nucleófila de halógeno por hidroxilo).

Ante todo, hay que señalar que la nueva disposición del doble enlace, ahora directamente unido al nitrógeno amídico, hace que en estos compuestos no pueda hablarse con propiedad de la formación como intermedio de un ión halonio cíclico simétrico, ya que es posible que las adiciones

transcurran vía carbocatión no cíclico, debido a la asimetría en la distribución de la carga positiva¹⁶.

La regiospecificidad encontrada en todas las reacciones para ambos sustratos se debe, sin duda, a que la adición está regiocontrolada por el grupo acilamino adyacente, al encontrarse el doble enlace directamente unido al átomo de nitrógeno. Lo mismo sucede en las adiciones a los productos de deshidrohalogenación. Los resultados son, por otra parte, coincidentes con los encontrados en la adición de metanol en medio ácido al aducto 218¹⁰⁶ y los descritos para la reacción de la azida de bromo al dihidropirano 219 (esquema 55)⁷³.



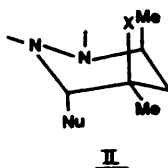
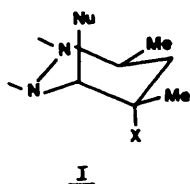
Esquema 55

La orientación axial de los sustituyentes viene regida, por otra parte, por la presencia del grupo carbonilo en el ciclo B, que desfavorece la entrada del nucleófilo con una orientación ecuatorial, debido a la interacción $A^{1,3}$ que se originaría. En el sustrato 2,3-dimetil sustituido, el metilo en C_3 presenta siempre una orientación ecuatorial. Ello es debido a que se trata de la disposición estéricamente más favorecida, ya que una orientación axial implicaría una interacción desestabilizante con el sustituyente axial en C_1 .

Finalmente, en el sustrato 1,3-dimetil sustituido se obtienen resultados análogos a los anteriores. Pero en este caso se aíslan dos productos que difieren en la orientación axial o ecuatorial del metilo en C_1 , predominando aquéllos que presentan una orientación ecuatorial (tabla 35). El diferente comportamiento encontrado cuando el grupo metilo está unido a C_3 y a C_1 se debe, nuevamente, a los condicionamientos estéricos creados por el carbonilo del anillo B. Cuando el metilo ocupa la posición C_3 no se ve afectado por este factor, y adopta la más favorecida orientación ecuatorial.

Pero cuando está unido a C_1 existe una dicotomía entre la tendencia a orientarse axialmente, para disminuir la interacción metilo/carbonilo, y la desfavorable interacción 1,3-diaxial con el halógeno en C_3 a que da lugar esta orientación. El resultado es que se obtienen los dos productos de

Tabla 35.- Estereoselectividad y regioselectividad en las reacciones de adición electrófila al aducto 2,4-dimetil sustituido



Reactivo	Estereoselectividad ataque electrófilo	Regioselectividad ataque nucleófilo
	I:II	C1:C2
NBS/H ₂ O	--	100:0
NBS/EtOH	70:30	100:0
BrN ₃	76:24	100:0
IN ₃	60:40	100:0

reacción señalados, aunque la interacción diaxial parece ser el efecto más desestabilizante.

3.5. Ensayos de actividad citostática

En la introducción de esta Memoria se ha comentado el interés que presenta, desde un punto de vista farmacológico, la síntesis de estructuras diazatetracíclicas como las descritas en las páginas anteriores, dado que pueden considerarse miméticos nitrogenados de los aglicones de antraciclina.

El motivo último del estudio de la regio- y estereoselectividad de las reacciones de adición electrófila en el ciclo A consistía, precisamente, en conseguir una mayor aproximación a la funcionalización del ciclo A de sistemas antraciclinónicos.

Por ello, y aunque el objetivo de este trabajo no es la consideración de las propiedades biológicas, hemos considerado oportuno hacer algunos ensayos de actividad citostática, cuyos resultados deben tomarse solamente a título orientativo, dado que los compuestos sintetizados se hallan aún lejos de presentar la similitud adecuada con las antraciclina modelos.

Sin embargo, existe una clara relación estructural. Se trata en ambos casos de sistemas tetracíclicos, que contienen una parte aromática plana, un anillo tipo quinónico, y un último ciclo flexible, que contiene sustituyentes polares capaces de interaccionar con las bases del ADN. Nos hemos referido previamente al hecho de que la conformación que adopta dicho ciclo y la orientación y posición de los sustituyentes son aspectos fundamentales desde el punto de

vista de la actividad biológica^{7,8}. En daunomicinonas, adriamicinonas y 10-metoxidaunomicinonas, la geometría que adopta el ciclo A corresponde a conformaciones de bote torsionado o, más frecuentemente, de semisilla o silla 1,2- y 1,3-diplanar⁷ que, según se ha comentado en el apartado 3.3, son de características muy similares a las consideradas para los compuestos diazatetracíclicos sintetizados a partir de los aductos de cicloadición.

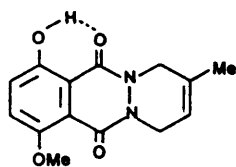
Por otra parte, los sustituyentes son grupos hidroxilo, alquilo o metoxilo, perfectamente relacionables con los existentes en muchos de los productos de adición electrófila, y que en las rodomicinonas y sus derivados se encuentran unidos a las posiciones 1,2 y 2', en una disposición análoga a la existente en los productos de adición electrófila obtenidos al utilizar los isomerizados de los aductos como sustratos.

Todas estas similitudes muestran la conveniencia de realizar ensayos de actividad para ver si tienen reflejo en las propiedades biológicas de los compuestos sintetizados.

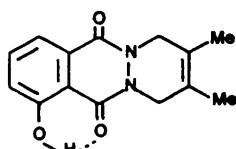
Las medidas de la actividad citostática se han realizado en los laboratorios del Instituto de Química Médica del C.S.I.C., mediante el empleo de células Hela, procedentes de un carcinoma de útero humano¹²⁹. Se ha comparado la proliferación celular en condiciones normales de cultivo con la inhibición de crecimiento celular debida a la sustancia ensayada, empleando diversas series de concentraciones y las mismas condiciones de cultivo. Se considera un resultado verdaderamente significativo la obtención de una DI_{50} =

10 $\mu\text{g/ml}$, siendo DI_{50} la dosis a la cual tiene lugar una inhibición del crecimiento celular del 50%. Como control positivo se utilizó 6-mercaptapurina en todos los ensayos realizados.

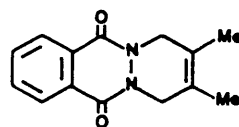
En ensayos previos de actividad citostática, realizados sobre estructuras diazapolíciclicas relacionadas⁹⁰, se han encontrado ya datos que demuestran que la aproximación a modelos antraciclínónicos biológicamente activos se traduce en la consecución de valores de DI_{50} más satisfactorios. Así, la introducción de grupos hidroxilo y/o metoxilo en la parte aromática de los aductos de cicloadición potencia la actividad citostática:



$\text{DI}_{50} = 20 \mu\text{g/ml}$

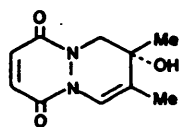


$\text{DI}_{50} = 42 \mu\text{g/ml}$

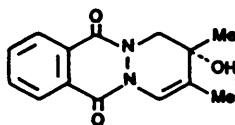


$\text{DI}_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$

Los productos de isomerización del doble enlace 2-hidroxi-2-metil sustituidos, relacionables por la funcionalización en C_3 con antraciclínonas del tipo de la rodomicina o pirromicina, muestran también índices de inhibición apreciables:

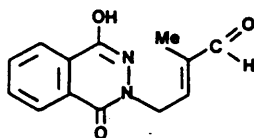


DI₅₀ = 40 µg/ml

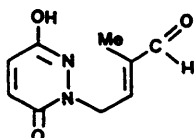


DI₅₀ = 43 µg/ml

y los aldehidos α,β-insaturados procedentes de la apertura del ciclo A, y relacionables por la presencia del grupo carbonilo en la posición equivalente a C₃ con los esqueletos de daunomicina o adriamicina, son aún más activos:

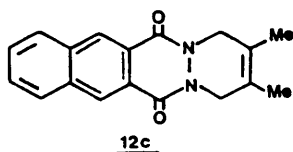


DI₅₀ = 20 µg/ml

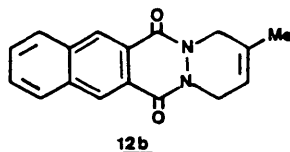


DI₅₀ = 25 µg/ml

Por otra parte, los ensayos de actividad citostática realizados sobre aductos diazatetracíclicos empleados como sustratos en este trabajo han dado resultados de inhibición total (+++) del crecimiento celular en el 2-metil sustituido, 12b, y moderada en el 2,3-dimetil sustituido, 12c, a concentraciones de 100 µg/ml:



Inhibición : + + +



+

En consecuencia, se han realizado ensayos de actividad citostática sobre una selección de derivados de ambos aductos, y también de los productos de isomerización del doble enlace en los mismos, ya que en estos últimos se produce una aproximación aún mayor a la funcionalización del ciclo A en la rodomicina, que presenta sendos grupos hidroxilo en C₁ y C₂, y un grupo alquilo en C₂.

En la tabla 36 se muestran los resultados obtenidos en los compuestos ensayados. A título de comparación se incluyen algunos productos de adición sintetizados en trabajos anteriores^{23,32,109}. Los resultados se expresan de modo semicuantitativo para una dosis de 100 µg/ml, de acuerdo con el siguiente simbolismo: ningún efecto: (-); ligera inhibición: (+); inhibición moderada: (+); inhibición marcada: (++) ; inhibición total: (+++).

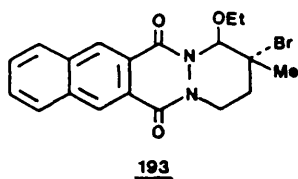
Puede comprobarse que en los productos de adición a los aductos 12b y 12c los resultados son negativos en todos los ensayos realizados, salvo la moderada inhibición encontrada para los derivados dihidroxilados. En cambio, se obtienen resultados mucho más interesantes a partir de los

TABLA 36.- DATOS DE INHIBICION DEL CRECIMIENTO CELULAR A CONCENTRACIONES DE 100 µg/ml

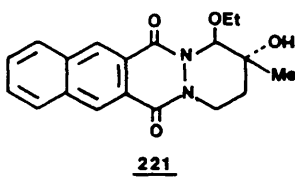


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Inhibición	Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Inhibición
<u>220</u>	OEt	H	Br	Br	++	<u>224</u>	OH	Me	OH	Me	+ -
<u>204</u>	OEt	Me	Br	Me	+++	<u>225</u>	OH	Me	OH	H	+ -
<u>193</u>	OEt	Me	Br	H	+++	<u>38b</u>	Br	Me	OH	H	--
<u>221</u>	OEt	Me	OH	H	+++	<u>38d</u>	Br	Me	OH	Me	--
<u>222</u>	OH	Me	OEt	H	+++	<u>226</u>	Br	H	OH	H	--
<u>223</u>		Me	Br	H	+	<u>227</u>	OAc	Me	OAc	Me	--
<u>195</u>	N ₃	Me	Br	H	--	<u>228</u>	Br	H	Br	H	--

productos de adición de los correspondientes sustratos isomerizados; si se exceptúan la bromoazida 195, el bromosuccinimido derivado 225 y, en menor medida, el dibromoetoxi derivado 220, en todos los demás casos se miden inhibiciones totales del crecimiento celular a 100 $\mu\text{g/ml}$. Aún más, el 1-etoxi-2-bromo derivado 193 y el 1-etoxi-2-hidroxi derivado 221 presentan valores de $\text{DI}_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$, un valor ya altamente significativo



$\text{DI}_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$



$\text{DI}_{50} = 10 \mu\text{g/ml}$

de actividad citostática. En ambos casos, el ciclo A es relacionables con los de una metoxiromomicinona B, o la feudomicinona D (fig. 38). Se deduce, por tanto, que un grupo alquilo en C_2 y dos sustituyentes electronegativos en C_1 y C_2 es la funcionalización adecuada para una mayor actividad. Curiosamente, la sustitución en C_3 , ausente en las antraciclina modelo, disminuye la inhibición (véase tabla 36).

Por lo que se refiere a la orientación de los sustituyentes en las antraciclina, se observa una disposición transdiaxial de los grupos hidroxilo y/o metoxilo en C_1 y C_2 , y ecuatorial del alquilo en C_2 , que es coincidente con la

encontrada en los productos de adición 193 y 221. Esta orientación podría ser un factor importante en el proceso de intercalación mediante la formación de enlaces de hidrógeno con los nucleótidos, como se ha demostrado que sucede en daunomicina y adriamicina para el grupo hidroxilo axial en C_2^{130} .

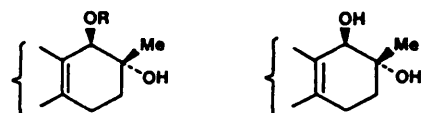


Fig. 38

Es especialmente interesante el hecho de que los compuestos que parecen presentar una actividad más acusada son precisamente aquéllos que se obtienen en reacciones de adición regioespecíficas, de modo que pueden aislarse sin especiales problemas.

Los datos de actividad obtenidos, a pesar de su carácter preliminar, son esperanzadores, e indican que se ha conseguido una funcionalización adecuada del ciclo A para la consecución de estructuras diazatetracíclicas biológicamente activas. La utilización en la reacción de cicloadición de diazaquinonas sustituidas por grupos hidroxilo en la parte aromática, para realizar posteriormente en el ciclo A de los aductos transformaciones que conduzcan a estructuras relacionables con 4 ó 5, dará lugar, muy previsiblemente, a com-

puestos aún más activos. Creemos que el estudio realizado en este trabajo sobre la funcionalización regio- y estereoselectiva del ciclo A puede contribuir en buena medida a la consecución de ese objetivo.

4. P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos, en un aparato Gallenkamp, y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257, en pastillas de cloruro potásico o en disolución de cloroformo o tetracloroetileno, según se indica en cada caso.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se han determinado en aparatos Varian T-60, Varian FT-80, Brucker WP80 y Varian XL-300, y los de carbono-13 en un Varian XL-300. Las experiencias se realizaron en disolución de CDCl_3 , DMSO-d_6 ó $\text{CF}_3\text{-COOH}$, según se indica en cada caso. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en la escala δ , utilizando tetrametilsilano como referencia interna.

Los espectros de masas se han llevado a cabo en un aparato Hitachi Perkin-Elmer RMV-GMG de impacto electrónico a 70 eV. Las señales se expresan en unidades de masa, y los valores entre paréntesis corresponden a la intensidad relativa, en tanto por ciento, respecto al pico base considerado como cien.

Para los análisis de difracción de rayos X, se realizó un difractómetro Philips PW1100. Las estructuras fueron resueltas por el Departamento de Rayos X del Instituto de Química-Física Rocasolano, por medio del programa TRADIR,

utilizando un modelo para sistemas policíclicos basado en el MULTAN 80⁹⁵.

Los análisis elementales han sido realizados en el Centro Nacional de Química Orgánica (C.S.I.C.) con un analizador Perkin Elmer 240.

La evolución de las reacciones se han seguido por cromatografía analítica en capa fina, empleándose cromatofolios AL de Silicagel Merck 60PF₂₅₄ de 0.2 mm de espesor, con indicador fluorescente incorporado. Las separaciones cromatográficas se realizaron sobre placas de cristal de 20 x 20 cm cubiertas con una capa de 2 mm de espesor de Silicagel PF₂₅₄ Merck. Los cromatogramas se visualizaron a 254 y 360 nm en una lámpara Ultravioleta Chromatovue CC-20.

Una vez localizadas las fracciones, se extrajeron con cloroformo. En los casos en que se indica, se llevaron a cabo separaciones cromatográficas en columna de 2 cm de diámetro sobre sílica gel Merck 60 (230-400 mesh).

La numeración que se ha utilizado para los átomos de hidrógeno y carbono en la descripción de los espectros ¹H y ¹³C RMN que aparecen en esta parte experimental es la que corresponde al nombre sistemático de cada compuesto según las reglas de la IUPAC, nombre que se especifica en cada caso. Para poder comparar los datos espectroscópicos de compuestos estructuralmente relacionados, tanto en el texto como en las tablas de discusión de resultados, se ha empleado una numeración arbitraria, que en ocasiones no coincide con la sistemática. Este hecho debe tenerse en cuenta si se pretende comparar los valores espectroscópicos descritos en uno y otro apartado.

4.1 Preparación de Reactivos y Compuestos de partida

4.1.1 2,3-Dihidrobenczo[g] ftalazín-1,4-diona

La preparación de esta hidrazida se realiza mediante una síntesis en tres pasos:

(a) Acido 2,3-naftalendicarboxílico

En un autoclave de acero inoxidable de dos litros de capacidad, provisto de manómetro, sistema mecánico de agitación y termopar para medida y regulación de temperatura, se introduce una mezcla de 100 g (0.64 moles) de 2,3-dimetilnaftaleno, 470 g (1.57 moles, 20% de exceso) de $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 900 ml de agua. Tras cerrar herméticamente el autoclave, la mezcla se calienta hasta alcanzar los 250°C, observándose en el manómetro una elevación de la presión hasta 35 atmósferas. Una vez estabilizada la temperatura, se continúa la calefacción, con agitación constante, durante 20 horas. Se deja enfriar el sistema hasta alcanzar la temperatura ambiente, sin suspender la agitación. La mezcla de reacción, de color verde oscuro debido a los óxidos de cromo, se extrae del autoclave con varias porciones de agua caliente, que se reúnen y filtran, lavando el precipitado de óxidos y sales de cromo varias veces con agua caliente, hasta que ésta sale completamente incolora. Las aguas de lavado se unen al filtrado, que se trata con solución acuosa al 50% de ácido clorhídrico, observándose la precipitación de un sólido blanco muy voluminoso. La adición de ácido clorhídrico se continúa hasta alcanzar el pH ácido. El precipitado se fil-

tra a vacío y se lava con agua fría, hasta que el agua de lavado sale incolora. El sólido así obtenido se recrystaliza de agua en forma de agujas blancas. Se obtienen 113 g. Rendimiento = 82%; p.f. = 234°C. (Lit: p.f. = 239°C).

(b) Anhídrido 2,3-naftalendicarboxílico

Se disuelven 25 g de ácido 2,3-naftalendicarboxílico en 500 ml de anhídrido acético, la mezcla se refluje durante una hora. La solución se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente, y al día siguiente se filtra el sólido precipitado. Se obtienen 24.72 g. Rendimiento = 99%; p.f. = 245-246°C. (Lit: p.f. = 245°C).

(c) 2,3-Dihidrobenczo[g]ftalazín-1,4-diona

Se disuelven 50 g (0.25 moles) de anhídrido 2,3-naftalendicarboxílico en 1.200 ml de ácido acético glacial y se añaden, a través de un embudo y gota a gota, 80 g (1.18 moles) de hidrato de hidrazina.

Terminada la adición, la mezcla se refluje durante 2 horas, en el transcurso de las cuales comienza la aparición de un copioso precipitado color crema. La solución se deja estar durante toda la noche a temperatura ambiente y, al día siguiente, se filtra el sólido precipitado, que se lava sucesivamente con agua, acetona y éter etílico, secándose en estufa a la temperatura de 100°C. Se obtienen 44 g. Rendimiento = 82%; p.f. = 345°C. (Lit: p.f. = 345°C⁹¹).

4.1.2 Obtención de dienos

Todos los dienos utilizados son productos comerciales, a excepción del 3-metil-1,3-pentadieno que se ha preparado como sigue:

3-Metil-1,3-pentadieno

Una mezcla de 46 g (0.39 moles) de 3-metil-2,4-pentanodiol, 1 g de hidrobromuro de anilina y 1 ml de ácido bromhídrico en solución acuosa al 48% se calienta en baño de silicona, de forma que codestile el dieno con el agua a una temperatura inferior a 90°C, para evitar la formación del alcohol insaturado.

Terminada la destilación, se separa la capa orgánica, se seca con MgSO_4 anhidro, y se somete a una destilación fraccionada en columna Vigreux, obteniéndose dos fracciones con intervalos de ebullición de 77-78 y 80-130°C respectivamente, que pesan 14.2 y 9.3 g. La fracción de intervalo de ebullición más elevado se vuelve a deshidratar sobre 0.2 g de hidrobromuro de anilina, y 0.2 ml de ácido bromhídrico al 48%. Después de aislar el dieno mediante una nueva destilación, se obtiene 1 g más de la fracción de p.e. = 77-78°C; Rendimiento global = 47%. (Lit: p.e. = 77°C⁹²).

El análisis por cromatografía de gases de esta fracción (columna a cero 2m x 1/3 inh, fase estacionaria: silicona OV-1 al 5%, chromosorb WHP 80-100 mesh, temp programada 70-225°C, 2°C/min) indica la presencia exclusiva de este dieno (T.R. = 1.08), junto con pequeñas cantidades de compuesto de partida sin reaccionar (T.R. = 3.59) y de un pro-

ducto cuyo T.R. (1.62) indica que es muy elevado un dieno y parece corresponder a la cicloadición del dieno consigo mismo.

4.1.3 Preparación de Reactivos

Azida de bromo^{80,85}

A una suspensión de 3.25 g (0.05 moles) de azida sódica en 30 ml de diclorometano a 0°C, se añaden 2 ml de ácido clorhídrico al 37% y 5 ml de agua a 0°C. La mezcla heterogénea se agita durante diez minutos en un matraz inmerso en baño de hielo, y tras añadir 0.8 g (0.05 moles) de bromo, se agita durante 20-30 minutos, con lo que la disolución varía considerablemente su color. La solución de diclorometano se separa de la fase acuosa y se usa sin necesidad de purificación posterior.

Azida de iodo^{80,85}

En un matraz de 50 ml de capacidad, se añaden 0.6 g (0.009 moles) de azida sódica sobre 30 ml de acetonitrilo seco. Una vez enfriada la solución a 0°C, se adicionan 0.70 g (0.0055 moles) de cloruro de iodo, se protege de la humedad con tubo de cloruro cálcico y se agita la mezcla durante 10 minutos. La disolución así preparada se utiliza directamente en los ensayos de adición.

4.2 Síntesis de Aductos

Procedimiento general

En un matraz provisto de agitador magnético y tubo de cloruro cálcico se adicionan 0.1 moles de hidrazida seca y finamente pulverizada, 0.1 moles de dieno y 2 ml de ácido acético glacial (con el fin de impedir la hidrólisis inicial del tetraacetato de plomo) sobre 500 ml de diclorometano anhidro. A continuación, manteniendo la temperatura a 0°C y con agitación, se añaden pequeñas porciones de tetraacetato de plomo a medida que éste se consume (el consumo de oxidante se ensaya llevando una gota de solución reaccionante sobre un papel de filtro humedecido con agua, que se colorea de pardo oscuro si existe en la solución tetraacetato de plomo). La adición del oxidante se da por finalizada cuando la última porción de tetraacetato de plomo no se consume. Durante el proceso se observa a veces una coloración naranja fugaz debida a la formación de diazaquinona. Una vez terminada la adición, se agita la mezcla durante varias horas y se filtra el sólido formado (acetato de plomo mezclado con productos de descomposición de la diazaquinona). El filtrado se lava sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso al 5% y con agua hasta pH neutro, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a presión reducida para eliminar el disolvente.

2,3-Dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino
[1,2-b]ftalazina, 12c

A temperatura ambiente, se añaden 8.4 g (0.040 moles) de la hidrazida benzo[g]ftálica sobre 5 g (0.060 moles) de 2,3-dimetilbutadieno, disueltos en 300 ml de diclorometano anhidro. A continuación se adicionan sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 20 g (0.044 moles) de dicho oxidante, se continúa la agitación durante 24 horas, y seguidamente se lava, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose el aducto, que recrystaliza de etanol en agujas para dar 5.6 g de un sólido amarillo que se identifica como 12c. Rendimiento = 50%; p.f. = 255-256°C. (Lit: p.f. = 260°C²⁰).

2-Metil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino
[1,2-b]ftalazina, 12b

Una mezcla de 4.2 g (0.02 moles) de hidrazida benzo[g]ftálica y 1.7 g (0.028 moles) de isopreno en 150 ml de diclorometano se enfría a 0°C, y sobre ella se añaden durante dos horas 10 g (0.022 moles) de tetraacetato de plomo. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de filtrar, lavar y evaporar el disolvente, se obtiene un residuo que recrystaliza de etanol para dar 2.8 g de un sólido amarillo que se identifica como 12b. Rendimiento = 63%; p.f. = 178°C (Lit: p.f. = 180°C²⁰).

1-Metil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo g piridazino

1,2-b ftalazina, 97

A una suspensión de 6 g (0.03 moles) de hidrazida benzo g ftálica en 200 ml de diclorometano anhidro, se añaden 4 g (0.048 moles) de 1,3-pentadieno; a continuación se adicionan sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 13.5 g (0.03 moles) de dicho oxidante, se continúa la agitación durante 24 horas y seguidamente se lava, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que recrystaliza de etanol para dar 5.27 g de 97. Rendimiento = 70%; p.f. = 151-153°C (Lit: p.f. = 154°C²¹).

1,2-Dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo g piridazino

1,2-b ftalazina, 98

A una suspensión de 2.3 g (0.010 moles) de hidrazida benzo g ftálica en 60 ml de diclorometano anhidro se añaden 0.8 g (0.011 moles) de 3-metil-1,3-pentadieno, y se van adicionando sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 60 g (0.013 moles) de dicho oxidante. Se continúa la agitación durante 24 horas, y seguidamente se lava, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/acetato de etilo (98:2), para dar dos fracciones. La fracción más retenida ($R_f = 0.02$) se recrystaliza de etanol y se obtienen 1.8 g de un sólido amarillo que se identifica como 98. Rendimiento = 57%; p.f. = 143-145°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2935, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1460, 1405, 1345, 1240, 1205, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.35 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.85 (c, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4.40 (o, 1H, H_{4a}), 4.82 (o, 1H, H_{4e}), 5.40 (m, 1H, H_1), 5.65 (o, 1H, H_3), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.08 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.85 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 17.23 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 20.13 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 45.29 (C_4), 53.48 (C_1), 114.82 (C_3), 124.51 (C_{6a} , C_{12a}), 128.87 (C_7), 128.99 (C_{12}), 129.34 (C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11}), 134.46 (C_2), 134.98 (C_{7a} , C_{11a}), 158.09 (C_6), 159.21 (C_{13}) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 73.97% H = 5.47% N = 9.58%

Encontrado: C = 73.66% H = 5.30% N = 9.57%

A partir de la fracción menos retenida (R_f = 0.12) se obtienen 0.23 g de un compuesto que se identifica como 2-etil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 102. Rendimiento = 7%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3060 (C=C), 1650 (C=O), 1630 (C=C), 1455, 1380, 1325, 1215, 915, 765, 720 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-}$), 1.92-2.0 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{-C}_2$), 4.49 (sa, 4H, 2H_1 , 2H_4), 6.11 (m, 1H, H_3), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.08 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.85 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

1,3-Dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino
[1,2-b]ftalazina, 99

A una suspensión de 7.6 g (0.035 moles) de hidrazida benzo[g]ftálica en 300 ml de diclorometano anhidro se añaden 2.87 g (0.035 moles) de (E)-2-metil-1,3-pentadieno, y se van adicionando sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 20 g (0.044 moles) de dicho oxidante. Se continúa la agitación durante 24 horas, y seguidamente se lava, se filtra, y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que recrystaliza de etanol para dar 7.58 g de un sólido amarillo que se identifica como 99. Rendimiento = 57%; p.f. = 143-145°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3060 (C=C), 2970, 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1405, 1385, 1345, 1240, 1205, 760, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.25 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.82 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 4.15 (d, 1H, H_{4a}), 4.89 (d, 1H, H_{4e}), 5.50 (m, 1H, H_1), 5.72 (m, 1H, H_2), 7.73 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.13 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.93 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 18.94 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 19.93 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 48.62 (C_1), 50.55 (C_4), 121.34 (C_2), 124.61 (C_{6a} , C_{12a}), 125.04 (C_3), 127.58 (C_7), 127.77 (C_{12}), 129.01 (C_8), 129.25 (C_9), 129.45 (C_{10}), 130.45 (C_{11}), 135.09 (C_{7a}), 135.09 (C_{11a}), 158.52 (C_6), 159.77 (C_{13}) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 73.90% H = 5.47% N = 9.58%

Encontrado: C = 74.08% H = 5.74% N = 9.82%

"Cis"-1,4-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]pi-
ridazino [1,2-b]ftalazina, 100

A una suspensión de 6.7 g (0.031 moles) de hidrazida benzo[g]ftálica en 300 ml de diclorometano anhidro se añaden 4.17 g (0.05 moles) de (E,E)-2,4-hexadieno y se van adicionando sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 15.7 g (0.034 moles) de dicho oxidante. Se continúa la agitación durante 24 horas, y seguidamente se lava, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que recrystaliza de etanol en agujas para dar 5.55 g de un sólido amarillo, que se identifica como 100. Rendimiento = 60%; p.f. = 199-201°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1475, 1410, 1380, 1355, 1340, 1245, 1215, 1130, 920, 750 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.57 (d, 6H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$ y $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 5.40 (o, 2H, H_1 y H_4), 6.05 (c, 2H, H_2 y H_3), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.03 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.82 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 21.17 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 50.12 (C_1 , C_4), 124.25 (C_2 , C_3), 126.09 (C_{6a} , C_{12a}), 128.32 (C_7 , C_{10}), 128.41 (C_9), 128.89 (C_7 , C_8 , C_{12}), 134.43 (C_{7a} , C_{11a}), 156.41 (C_6 , C_{13}) ppm.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$:

C = 73.90% H = 5.47% N = 9.58%

Encontrado: C = 73.96% H = 5.71% N = 9.73%

"Cis"-1-hidroximetil-4-metil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidro-
benzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 101

A una suspensión de 11 g (0.052 moles) de hidrazida benzo[g]ftálica en 475 ml de diclorometano anhidro se añaden 4.35 g (0.044 moles) de (E,E)-2,4-hexadien-1-ol y se van adicionando sucesivas porciones de tetraacetato de plomo hasta completar 27.4 g (0.06 moles) de dicho oxidante. Se continúa la agitación durante veinticuatro horas y seguidamente se lava, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se aíslan dos productos. El más retenido, del que se obtienen 7.17 g, se identifica como 101 y recristaliza de acetato de etilo. Rendimiento = 45%; p.f. = 205-207°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3410 (OH), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1460, 1415, 1380, 1340, 1240, 1210, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.60 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 3.1-3.5 (b. ancha, 1H, OH), 4.05 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_1$), 5.50 (m, 1H, H_1), 5.45 (c, 1H, H_4), 6.15 (m, 1H, H_3), 6.20 (m, 1H, H_2), 7.65 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.05 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.85 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 21.10 (CH_3), 50.08 (C_4), 58.67 (C_1), 66.74 (CH_2 OH), 121.99 (C_2 , C_3), 124.05 (C_{6a}), 124.50 (C_{12a}), 128.63 (C_7 , C_{12}), 129.08 (C_7), 129.24 (C_8), 129.38 (C_9), 129.91 (C_{10}), 134.92 (C_{7a}), 135.10 (C_{11a}), 156.77 (C_6), 159.31 (C_{13}) ppm.

E.M., m/e: 308 (12, M^+), 277 (73), 262 (8), 250 (20), 236 (14), 232 (6), 198 (14), 180 (33), 154 (29), 126 (100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 69.83% H = 5.25% N = 8.79%

El producto menos retenido se identifica como el producto de acetilación del grupo hidroxilo: "Cis"-1-acetoximetil-4-metil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 103. Rendimiento = 6.4% y recrystaliza de acetato de etilo; p.f. = 174-176°C

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2935, 2920, 2850, 1735 (C=O), 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1460, 1405, 1365, 1335, 1255, 1205, 1180, 1135, 795, 750 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.65 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 4.48 (m, 2H, CH_2), 5.40 (m, 1H, H_4), 5.70 (c, 1H, H_1), 6.15 (m, 1H, H_2), 6.10 (m, 1H, H_3), 7.63 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.08 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.85 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 350 (13, M^+), 290 (23), 278 (15), 277 (63), 275 (15), 250 (23), 236 (13), 198 (13), 180 (28), 154 (33), 126 (100).

4.3 Isomerización de Aductos

2,3-Dimetil-6,13-dioxo-3,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 107

En un matraz de 50 ml de capacidad se añaden 25 g (0.008 moles) de 12c sobre 20 ml de ácido sulfúrico concentrado de densidad 1.84 g/ml, y la disolución se calienta a 50°C durante 24 horas, al cabo de las cuales la solución, de color marrón oscuro, se vierte sobre 100 g de hielo picado, observándose la formación de un precipitado amarillo que se filtra y seca, y que muestra estar formado por una mezcla de 12c y producto de isomerización.

El sólido así obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (94:6) y recogiendo 2.16 g de un compuesto que se identifica como 107 y recristaliza de etanol. Rendimiento = 86.6%; p.f. = 196-197°C.

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ max = 3060, 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1300, 1320, 1255, 1220, 775, 720 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.20 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 1.90 (c, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.55 (m, 1H, H_3), 4.10 (dd, 1H, H_{4a}), 4.50 (dd, 1H, H_{4e}), 7.48 (o, 1H, H_1), 7.75 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.15 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.90 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 16.11 ($\text{CH}_3\text{-C}_2$), 18.34 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 31.43 (C_4), 47.09 (C_3), 115.80 (C_1), 122.30 (C_2), 124.18 (C_{6a}), 124.39 (C_{12a}), 128.90 (C_7 , C_{12}), 129.30 (C_8 , C_9 , C_{10} y C_{11}), 134.70 (C_{7a} y C_{11a}), 153.98 (C_6), 157.24 (C_{13}) ppm.

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$:

C = 73.97% H = 5.48% N = 9.58%

Encontrado: C = 73.97% H = 5.30% N = 9.37%

2-Metil-6,13-dioxo-3,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino
[1,2-b]ftalazina, 105

En un matraz de 50 ml de capacidad se añaden 2 g (0.007 moles) de 12b sobre 10 ml de ácido sulfúrico concentrado (densidad: 1.84 g/ml). La disolución así obtenida se calienta a 50°C durante 24 horas, vertiéndose a continuación sobre 100 g de hielo picado. Aparece un precipitado amarillo que se filtra y recristaliza de etanol para dar 1.87 g de 105. Rendimiento = 93%; p.f. = 172-173°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3060, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1355, 1310, 1220, 960, 910, 755, 720 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.95 (c, 3H, CH_3), 2.40 (tm, 2H, H_3), 4.45 (t, 2H, H_4), 7.55 (m, 1H, H_1), 7.75 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.25 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.90 (s, 2H, H_7 y H_{12}), ppm.

^{13}C -RMN-off resonance (CDCl_3): δ = 20.35 (c, CH_3), 26.97 (t, C_3), 40.70 (t, C_4), 116.51 (s, C_2), 117.75 (d, C_1), 124.05 (s, C_{6a}), 124.25 (s, C_{12a}), 128.80 (d, C_{12}), 128.81 (d, C_7), 129.20 (d, C_8 , C_9 , C_{10} y C_{11}), 134.70 (s, C_{7a} y C_{11a}), 154.09 (s, C_{13}), 156.75 (s, C_6) ppm.

Análisis calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_2$:

C = 73.38% H = 5.03% N = 10.07%

Encontrado: C = 73.58% H = 5.10% N = 9.85%

1,3-Dimetil-6,13-dioxo-3,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino
[1,2-b]ftalazina, 108

En un matraz de 50 ml de capacidad se añade 1 g (0.003 moles) de 99 sobre 10 ml de ácido sulfúrico concentrado de densidad 1.84 g/ml. La disolución así obtenida se calienta a 50°C durante 24 horas, vertiéndose a continuación sobre 100 g de hielo picado. Aparece un precipitado amarillo que se filtra y recristaliza de etanol para dar 0.70 g de un sólido que se identifica como 108. Rendimiento = 70%; p.f. = 154-156°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1415, 1365, 1345, 1320, 1250, 1215, 915, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.32 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.93 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 2.03 (dd, 1H, H_{2a}), 2.75 (dm, 1H, H_{2e}), 5.63 (m, 1H, H_1), 7.50 (o, 1H, H_4), 7.66 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.07 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.87 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3): δ = 17.95 ($\text{CH}_3\text{-C}_1$), 20.74 ($\text{CH}_3\text{-C}_3$), 32.80 (C_2), 45.84 (C_1), 115.38 (C_4), 115.81 (C_3), 124.60 (C_{6a} y C_{12a}), 128.97 (C_7 y C_{12}), 129.37 (C_8 , C_9 , C_{10} y C_{11}), 134.91 (C_{7a} y C_{11a}), 150.02 (C_{13}), 154.90 (C_6), ppm.

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_2$:

C = 73.90% H = 5.47% N = 9.58%

Encontrado: C = 73.44% H = 5.43% N = 9.52%

Ensayo de isomerización del aducto de 3-metil-1,3-pentadieno, 98

En un matraz de 50 ml de capacidad se mezclan 1 g (0.003 moles) del producto bruto de reacción de la benzo [g]ftalazín-1,4-diona con 3-metil-1,3-pentadieno en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado (densidad 1.84 g/ml). La disolución se calienta a 50°C durante nueve horas, al cabo de las cuales se vierte sobre 100 g de hielo picado y se filtra, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (95:5). Se aíslan dos fracciones, la menos retenida (R_f = 0.53) se identifica como 2-etil-6,13-dioxo-3,4,6,13-tetrahidrobenzo [g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 106. Rendimiento = 8%; p.f. = 140-142°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1655 (C=O), 1650, 1625 (C=C), 1460, 1415, 1365, 1305, 1215, 1190, 765 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.15 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) 2.24 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{-}$), 2.43 (t, 2H, H_{2a} , H_{2e}), 4.40 (t, 2H, H_{3a} , H_{3e}), 7.46 (s, 1H, H_1), 7.68 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.08 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.80 (s, 1H, H_7), 8.82 (s, 1H, H_{12}) ppm.

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ = 25.36 (t, CH_3), 27.76 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 40.82 (t, C_3 , C_4), 115.99 (d, C_1), 124.29 (s, C_{6a} , C_{12a}), 124.49 (s, C_2), 128.97 (d, C_7 , C_{12}), 129.40 (d, C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11}), 134.87 (s, C_{7a} , C_{11a}), 154.35 (s, C_6), 156.89 (s, C_{13}).

E.M., m/e = 292 (82, M^+), 278 (14), 277 (82), 250 (7), 211 (5), 210 (29), 180 (17), 155 (9), 154 (15), 127 (22), 126 (100).

y el compuesto más retenido ($R_f = 0.40$) resulta ser 98 inalterado.

Ensayo de isomerización del aducto de (E,E)-2,4-hexadieno,
100

En un matraz de 50 ml de capacidad se mezclan 2 g (0.006 moles) de 100 con 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. La disolución se calienta a 50°C durante 24 horas, vertiéndose a continuación sobre 100 g de hielo picado. El precipitado obtenido se filtra y se identifica como producto de partida (1.65 g tras recristalización de etanol), mezclado con una pequeña cantidad de hidrazida ftálica.

4.4 Reacciones de adición electrófila al doble enlace

Con el fin de seguir el mismo orden expositivo utilizado en el apartado correspondiente a la discusión de resultados, las reacciones de adición electrófila se clasifican en función del sustrato sobre el que se lleva a cabo la adición, y no del reactivo utilizado.

Siguiendo el procedimiento habitualmente empleado en la bibliografía para el estudio de la distribución de productos en las reacciones de adición electrófila de especies pseudohalógenicas^{17-19,50,59,61,65}, se comprobó en cada caso, por espectroscopia ¹H-RMN, que la composición de la mezcla de reacción correspondía al conjunto de las fracciones aisladas en la separación cromatográfica de la misma, con el fin de descartar la posibilidad de que algunos de los productos aislados se hubieran formado durante transformaciones ocurridas en el proceso de cromatografía.

También de acuerdo con la práctica habitual^{77,80,85} no se incluyen los análisis elementales de los productos de adición, ya que la labilidad de los enlaces entre los sustituyentes y los átomos de carbono del ciclo A, la dificultad de llevar a cabo la recristalización de los productos cromatografiados y la existencia en la mayor parte de las reacciones de mezclas complejas de isómeros no separables cromatográficamente, imposibilitan la obtención de resultados fiables. Sí se incluyen, en todos los casos, los datos de los pesos moleculares obtenidos a partir de los correspondientes espectros de masas para cada uno de los componentes (o fracciones) aislados por cromatografía.

En la mayor parte de los ensayos de adición, el experimento se repitió en las mismas condiciones una o varias veces, con el fin de comprobar la fiabilidad de los resultados obtenidos.

En todos los casos, se identifica la presencia de un porcentaje variable de aducto de partida inalterado en la mezcla de reacción. Los análisis cromatográficos (capa fina) y espectroscópicos (^1H -RMN) del bruto de reacción, indican que solamente el aducto y los productos que se identifican en cada caso se encuentran presentes en cantidades apreciables. Cuando se detecta la presencia de otros componentes, éstos aparecen en porcentajes mínimos, que no permiten su identificación ni, por otra parte, son relevantes para el estudio de la distribución de productos.

4.4.1 Ensayos de adición electrófila en el aducto de 1,3-pentadieno, 97

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

En un matraz de 100 ml se suspenden 0.7 g (0.0025 moles) de 97 finamente pulverizado en 28 ml de agua, y se añaden con agitación 0.45 g (0.0025 moles) de N-bromosuccinimida y tres gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita a 50-60°C durante 24 horas. Se observa una decoloración progresiva del color amarillo inicial a blanco. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra, y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice,

eluyendo con benceno/etanol (90:10), mostrando estar constituido por dos compuestos. El menos retenido (R_f : 0.71) resulta ser producto de partida inalterado, y el más retenido (R_f : 0.33, 430 mg) se identifica como c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-metil-6,3-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 132. Rendimiento = 46%; p.f. = 148-150°C. (Lit: p.f. = 148°C¹⁰⁹).

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

En un matraz de 10 ml se suspenden 0.33 g (0.0018 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada, en 30 ml de etanol absoluto, y se añaden 0.5 g (0.0018 moles) de 97 y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a 50°-60°C durante cinco horas. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (95:5). Se aíslan dos compuestos. El menos retenido (R_f : 0.46) se identifica como t-3-bromo-c-2-etoxi-r-1-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 133. Se obtienen 202 mg. Rendimiento = 28%; p.f. = 125-128°C.

IR (CHCl_3): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1395, 1260, 1100, 670 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.33 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.57 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 3.68 (m, 1H, H_2), 3.73 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{-}$), 4.06 (dd, 1H, H_{4a}), 4.38 (m, 1H, H_3), 4.93 (dc, 1H, H_{4e}), 5.46 (m, 1H, H_1), 7.65 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.10 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.77 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 404 (53), 402 (55, M^+), 389 (13), 387 (12), 308 (6), 295 (6), 279 (10), 277 (19), 240 (19), 239 (23), 224 (25), 199 (38), 154 (30), 126 (100).

Y el compuesto más retenido (Rf : 0.35) resulta ser aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.0035 moles) de 97 disuelto en 30 ml de nitrometano a 35 ml de una disolución de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3; se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se aíslan tres fracciones. La menos retenida (Rf : 0.65) es una mezcla (110 mg) que aparece como una mancha única en cromatografía analítica de capa fina y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1660 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1390, 1325, 1255, 1185, 1100, 910, 800, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 437 (15, M⁺), 400 (20), 398 (20), 357 (4), 277 (18), 239 (20), 196 (71), 180 (41), 154 (31), 140 (30), 126 (100).

El análisis de la mezcla mediante espectroscopia ¹H-RMN indica la existencia de dos isómeros en los porcentajes siguientes:

r-1,t-3-Diazido-t-2-bromo-t-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 134, 52%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.50 (d, 3H, CH₃-C₁), 3.84 (c, 1H, H₂), 4.22 (c, 1H, H₃), 4.89 (m, 1H, H₁), 6.59 (d, 1H, H₄), 7.70 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.08 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.85 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

r-1,c-3-Diazido-t-2-bromo-t-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 135, 48%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.59 (d, 3H, CH₃-C₁), 4.49 (dd, 1H, H₃), 4.62 (dd, 1H, H₂), 5.49 (m, 1H, H₄), 6.77 (d, 1H, H₁), 7.70 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.08 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.83 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

En el espectro ¹H-RMN indica la presencia de otros dos componentes (δ_{Me} = 1.31 y 1.32 ppm) que están presentes en muy escasa proporción y no pueden identificarse.

La fracción intermedia ($R_f = 0.50$, 11 mg) se identifica como c-2,t-3-dibromo-r-1-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 138. Rendimiento = 1%.

IR (KBr): $\bar{\nu}_{\max} = 2920, 1660$ (C=O), 1620 (C=C), $1455, 1390, 1320, 1255, 1180, 1100, 910, 800, 755$ cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 1.58$ (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 4.47 (dd, 1H, H_{4a}), 4.65 (m, 1H, H_3), 4.70 (m, 1H, H_2), 4.98 (dc, 1H, H_{4e}), 5.55 (m, 1H, H_1), 7.66 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.05 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.90 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 440 (5, $\text{M}+2$), 438 (8, M^+), 436 (16), 357 (4), 355 (5), 277 (18), 196 (71), 126 (100).

La más retenida ($R_f: 0.32$) está constituida por aducto de partida sin reaccionar.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetonitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.0035 moles) de 97 disueltos en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico

0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se recogen cuatro fracciones:

La fracción de Rf: 0.39 (197 mg) se identifica como r-1,t-3-diazido-t-2-iodo-t-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 140. Rendimiento = 11%; p.f. = 128-130°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1665 (C=O), 1625 (C=C), 1330, 1190, 925, 675 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.57 (d, 3H, CH₃-C₁), 3.79 (dd, 1H, H₃), 4.27 (dd, 1H, H₂), 4.87 (m, 1H, H₄), 6.63 (d, 1H, H₁), 7.75 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.87 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 488 (3, M⁺), 446 (9), 403 (7), 361 (11), 319 (21), 277 (77), 196 (96), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.30 (227 mg) se identifica como r-1,c-3-diazido-t-2-iodo-t-1-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 141. Rendimiento = 14%.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1325, 1190, 920, 670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.52 (d, 3H, CH₃-C₄), 3.73 (t, 1H, H₃), 4.59 (dd, 1H, H₂), 5.17 (m, 1H, H₄), 6.66 (d, 1H, H₁), 7.74 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.91 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

El espectro ¹H-RMN indica la presencia de un componente (δ_{Me} = 1.39 ppm) muy minoritario, que no puede identificarse al estar presente en muy pequeña proporción.

E.M., m/e: 488 (1, M⁺), 446 (3), 403 (3), 361 (6), 333 (3), 306 (1), 196 (100), 140 (37), 126 (39).

La fracción de Rf: 0.19 se identifica como c-2-azido-r-1-metil-6,13-dioxo-1,2,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 139 y se obtienen 334 mg. Rendimiento = 33%; p.f. = 146-148°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1665 (C=O), 1620 (C=C), 1460, 1415, 1320, 1280, 1220, 915, 755 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ max = 1.25 (d, 3H, CH₃-C₁), 3.87 (dd, 1H, H₂), 5.52 (m, 1H, H₁), 5.60 (dd, 1H, H₃), 7.70 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 7.88 (d, 1H, H₄), 8.10 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.85 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 319 (21, M⁺), 277 (100), 254 (10), 250 (19), 236 (8), 198 (9), 180 (30), 154 (24), 126 (69).

La fracción más retenida (Rf: 0.11) resulta ser compuesto de partida inalterado (190 mg).

4.4.2 Ensayos de adición electrófila en el aducto de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 12c

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 12c y 0.45 g (0.0025 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 20 ml de agua destilada, y se añaden dos gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La mezcla se agita vigorosamente a 50-60°C durante veinticuatro horas, y después a temperatura ambiente durante cuarenta y ocho horas más. Por filtración se obtiene un precipitado color naranja que se lava repetidas veces con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (10:1). Se obtienen dos fracciones. La más retenida (Rf: 0.58) resulta ser aducto de partida inalterado. La menos retenida (Rf: 0.67, 170 mg) se identifica como t-2-bromo-c-3-hidroxi-r-2,3-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 38d. Rendimiento = 28%; p.f. = 216-218°C. (Lit: p.f. = 218°C²²).

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 1 g (0.0034 moles) de 12c en 30 ml de etanol absoluto, se añaden 0.60 g (0.0034 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante

cinco horas y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (98:2). Se aíslan cuatro fracciones. La fracción menos retenida (Rf: 0.46, 54 mg) se identifica como r-2,t-3-dibromo-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 4lc. Rendimiento = 3%; p.f. = 176-178°C. (Lit: p.f. = 177°C²²). La fracción de Rf: 0.43 (36 mg) se identifica como t-2-bromo-r-1,c-3-dietoxi-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 114. Rendimiento = 3%; p.f. = 180-182°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1375, 1275, 1150, 670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.16 (t, 3H, CH₃-C-O-), 1.18 (t, 3H, CH₃-C-O-), 1.56 (s, 3H, CH₃-C₃), 2.05 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.56 (m, 4H, -CH₂-), 3.95 (d, 1H, H_{4a}), 4.92 (d, 1H, H_{4e}), 6.36 (s, 1H, H₁), 7.73 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.87 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 462 (10), 460 (10, M⁺), 416 (3), 381 (5), 367 (17), 335 (7), 323 (43), 269 (67), 254 (46), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.35 (211 mg) se identifica como r-2-bromo-t-3-etoxi-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 115. Rendimiento = 25%; p.f. = 196-198°C.

IR (HCCl_3): $\bar{\nu}$ max = 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1390, 1280, 1240, 1070, 930, 670 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.12 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.60 (c, 2H, $\text{CH}_2\text{-}$), 3.88 (dd, 1H, H_{1a}), 4.10 (d, 1H, H_{4a}), 5.10 (d, 1H, H_{4e}), 5.23 (d, 1H, H_{1e}), 7.88 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.18 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 9.18 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 418 (34), 416 (34, M^+), 309 (15), 291 (62), 225 (60), 210 (24), 180 (38), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.26 (598 mg) resulta ser aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.033 moles) de 12c disuelto en 30 ml de nitrometano a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo que se cromatografía en co-

lumna sobre alúmina, eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se aíslan dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.61, 280 mg) se identifica como r-1,c3-diazido-t-2-bromo-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 116 . Rendimiento = 9%; p.f. = 160-163°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2095 (N_3), 1650 (C=O), 1615 (C=C), 1445, 1375, 1345, 1300, 1260, 1240, 1200, 1115, 900, 785, 765, 745 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.75 (s, 3H, CH_3-C_3), 2.17 (s, 3H, CH_3-C_2), 4.03 (d, 1H, H_{4a}), 5.14 (d, 1H, H_{4e}), 6.90 (s, 1H, H_1), 7.90 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.25 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.98 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 456 (1, M^+), 414 (10), 412 (10), 373 (2), 292(30), 277 (14), 210 (16), 180 (24), 154 (27), 126 (100).

La fracción intermedia (Rf: 0.53, 200 mg) se identifica como t-3-azido-r-2-bromo-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 117. Rendimiento = 13%; p.f. = 175-177°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1380, 1355, 1250, 1210, 1125, 1100, 920, 790, 770, 750 cm^{-1} .

¹H-RMN(CDCl₃): δ = 1.76 (s, 3H, CH₃-C₃), 2.20 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.97 (d, 1H, H_{1a}), 4.06 (d, 1H, H_{4a}), 5.13 (d, 1H, H_{4e}), 5.25 (d, 1H, H_{1e}), 7.90 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.25 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 9.04 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 414 (9), 412 (9, M⁺), 373 (1), 371 (1), 292 (29), 277 (14), 195 (19), 154 (27), 126 (100).

La fracción más retenida (Rf: 0.22) resulta ser aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetónitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles) de 12c disueltos en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Después, se vierte sobre 100 ml de agua destilada se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/etanol (98:2). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.43, 93 mg) se identifica como r-1,c-3-diazido-t-2-iodo-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 118. Rendimiento = 5%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1350, 1285, 1260, 1210, 1100, 900, 775 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.78 (s, 3H, CH_3-C_3), 2.33 (s, 3H, CH_3-C_2), 3.95 (d, 1H, H_{4a}), 5.00 (d, 1H, H_{4e}), 6.86 (s, 1H, H_1), 7.67 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.03 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.84 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 503 (1, M^+), 461 (41), 292 (30), 277 (15), 210 (28), 180 (32), 154 (27), 126 (100).

La fracción (R_f : 0.36, 62 mg) se identifica como t-3-azido-r-2-iodo-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 119. Rendimiento = 4%; p.f. = 182-184°C.

IR ($CHCl_3$): $\bar{\nu}$ max = 2105, 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1390, 1280, 1160, 680 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.78 (s, 3H, CH_3-C_3), 2.18 (s, 3H, CH_3-C_2), 3.58 (d, 1H, H_{1a}), 3.97 (d, 1H, H_{4a}), 4.95 (d, 1H, H_{4e}), 5.03 (d, 1H, H_{1e}), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.12 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.88 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 461 (15, M^+), 446 (18), 333 (2), 291 (22), 210 (19), 180 (25), 154 (27), 126 (100).

La fracción (Rf: 0.30, 155 mg) se identifica como 2-azido-2,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 120. Rendimiento = 11%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2910, 2100 (N_3), 1665 (C=O), 1620 (C=C), 1410, 1385, 1345, 1315, 1255, 1220, 1100, 910, 750 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.48 (s, 3H, CH_3-C_3), 1.95 (s, 3H, CH_3-C_2), 4.00 (d, 1H, H_{4a}), 4.83 (d, 1H, H_{4e}), 7.69 (s, 1H, H_1), 7.87 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.18 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.98 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 333 (2, M^+), 292 (30), 277 (15), 210 (28), 180 (31), 154 (27), 126 (100).

La fracción más retenida (Rf: 0.25) resulta ser aducto de partida inalterado.

4.4.3 Ensayos de adición electrófila sobre el aducto de isopreno, 12b

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 1 g (0.0035 moles) de 12b y 0.63 g (0.0035 moles) de N-bromosuccinimida en 20 ml de agua, añadiendo una gota de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 50-60°C y se deja enfriar a temperatura ambiente. El abundante precipitado se filtra, lava con agua y seca. El sólido así obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (96:4) y recogiendo cuatro fracciones; la fracción menos retenida (Rf: 0.20, 220 mg) se identifica como r-2,t-3-dibromo-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 41b. Rendimiento = 14%; p.f. = 189-190°C. (Lit: p.f. = 190°C²²).

La fracción más retenida Rf: 0.03 (334 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina y su análisis por espectroscopia ¹H-RMN indica la existencia de dos isómeros que se identifican como: t-3-bromo-r-2-hidroxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 38c y r-2-bromo-t-3-hidroxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 38b, en porcentajes relativos 90:10. Rendimiento = 26%; p.f. = 170-175°C (Lit: p.f. = 167-175°C²²).

La fracción intermedia (Rf: 0.12) resulta ser aducto de partida inalterado.

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 1 g (0.0035 moles) de 12b en 30 ml de etanol absoluto se añaden 0.62 g (0.0035 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a temperatura comprendida entre 50-60°C durante cinco horas. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra, y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Además de la correspondiente a aducto de partida inalterado, se aíslan otras tres fracciones. La más retenida (Rf: 0.09, 178 mg) se identifica como t-3-bromo-r-2-etoxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 122. Rendimiento = 12%; p.f. = 128-130°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1370, 1280, 1055, 665 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.19 (t, 3H, CH₃-etoxilo), 1.50 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.63 (m, 2H, -CH₂-), 3.82 (d, 1H, H_{1a}), 4.32 (m, 1H, H₃), 4.38 (d, 1H, H_{4a}), 4.77 (dd, 1H, H_{1e}), 4.90 (d, 1H, H_{4e}), 7.68 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.05 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.81 (s, 1H, H₇), 8.83 (s, 1H, H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 404 (52), 402 (56, M⁺), 321 (17), 295 (33), 277 (67), 225 (84), 180 (34), 154 (35), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.15 (26 mg) se identifica como r-2-bromo-t-3-etoxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 123. Rendimiento = 2%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1660 (C=O), 1620 (C=C), 1390, 1315, 1260, 1110, 920, 800, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.34 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 2.11 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.94 (d, 1H, H_{1a}), 4.34 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.46 (dd, 1H, H_{4a}), 4.49 (m, 1H, H_3), 4.81 (dd, 1H, H_{4e}), 4.92 (d, 1H, H_{1e}), 7.70 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.10 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.91 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 404 (10), 402 (10, M^+), 323 (16), 277 (67), 180 (34), 147 (33), 126 (100).

La fracción menos retenida Rf: 0.26 (59 mg) se identifica como t-2,c-3-dibromo-r-1-etoxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 124. Rendimiento = 4%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1615 (C=C), 1455, 1390, 1285, 1260, 1095, 920, 805, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.12 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.60 (c, 2H, $\text{CH}_2\text{O-}$), 4.63 (dd, 1H, H_{4a}), 4.79 (m, 1H, H_3), 4.95 (dd, 1H, H_{4e}), 6.30 (s, 1H, H_{1e}), 7.73 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.10 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.91 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 482 (1, M^+), 344 (4), 342 (4), 298 (2), 275 (7), 262 (36), 226 (24), 198 (85), 125 (67).

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.0035 moles) de 12b disuelto en 30 ml de nitrometano, a 35 ml de una disolución de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3.

Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo amarillo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.37, 205 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2105 (N_3), 1665 (C=O), 1625 (C=C), 1465, 1455, 1385, 1340, 1315, 1295, 1245, 1205, 1130, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 442 (1), 440 (1, M^+), 400 (4), 398 (4), 277 (7), 196 (17), 126 (29), 43 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia 1H -RMN indica la existencia de dos isómeros que se identifican como:

r-1,c-3-Diazido-t-2-bromo-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 125. Rendimiento = 38%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2.19 (s, 3H, CH₃-C₂), 4.11 (td, 1H, H₃), 4.46 (dd, 1H, H_{4a}), 4.98 (dd, 1H, H_{4e}), 6.74 (d, 1H, H₁), 7.75 (m, 2H, H_{9e} y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.90 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

r-1,c-3-Diazido-t-2-bromo-3-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 126. Rendimiento = 62%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.70 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.73 (d, 1H, H₄), 4.36 (t, 1H, H₂), 4.81 (dd, 1H, H_{4e}), 6.93 (d, 1H, H_{1e}), 7.75 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.90 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

La fracción de R_f: 0.16 corresponde a aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetonitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3 se añade 1 g (0.003 moles) de 12b disueltos en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada, se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con

tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (96:4). Se obtienen tres fracciones. La de Rf: 0.42 (77 mg) se identifica como 2-azido-2-metil-6,13-dioxo-1,2,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 130. Rendimiento = 7%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2095 (N_3), 1655 (C=O), 1615 (C=C), 1450, 1380, 1345, 1285, 1250, 1205, 750 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.50 (s, 3H, CH_3-C_2), 3.70 (d, 1H, H_{1a}), 4.96 (dd, 1H, H_{1e}), 5.40 (dd, 1H, H_3), 7.75 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.81 (d, 1H, H_1), 8.12 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.86 (s, 1H, H_{12}), 8.90 (s, 1H, H_7) ppm.

E.M., m/e: 319 (3, M^+), 277 (23), 276 (38), 254 (21), 196 (19), 154 (48), 126 (100).

La fracción más retenida (Rf: 0.30, 43 mg) se identifica como t-3-azido-2-metil-r-2-iodo-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 129. Rendimiento = 3%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1655 (C=O), 1615 (C=C), 1450, 1380, 1280, 1250, 750 cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 2.20 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.75 (c, 1H, H_{4a}), 3.98 (d, 1H, H_{1a}), 4.54 (m, 1H, H₃), 4.60 (m, 1H, H_{4e}), 4.64 (dd, 1H, H_{1e}), 7.75 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.90 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 447 (12, M⁺), 319 (4), 293 (2), 292 (2), 278 (14), 277 (22), 276 (27), 210 (15), 154 (43), 126 (100).

La más retenida (Rf: 0.20) resulta ser compuesto de partida inalterado.

4.4.4 Ensayos de adición electrófila al aducto de 3-metil-1,3-pentadieno, 98

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 98 y 0.3 g (0.0016 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 50 ml de agua, añadiendo dos gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 50-60°C. Tras enfriar a temperatura ambiente se filtra, y el precipitado blanco así obtenido, se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (95:5). Se aíslan tres fracciones. La menos retenida (Rf: 0.57, 40 mg) se identifica como t-2,c-3-dibromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 151. Rendimiento = 5%; p.f. = 169-171°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3420, 2930, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1380, 1360, 1315, 1255, 1200, 915, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.50 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4.47 (c, 1H, H_{4a}), 4.72 (m, 1H, H_3), 5.23 (c, 1H, H_{4e}), 5.42 (m, 1H, H_1), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.02 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.78 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 454 (1, $\text{M}^+ + 2$), 452 (12, M^+), 450 (1), 373 (1), 371 (1), 345 (4), 343 (4), 292 (4), 277 (6), 239 (9), 225 (12), 210 (13), 154 (23), 126 (100).

La fracción intermedia (Rf : 0.43) corresponde a aducto de partida inalterado. La fracción más retenida (Rf : 0.24, 236 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3400 (OH), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1465, 1455, 1395, 1380, 1315, 1200, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 391 (11), 389 (13, M^+), 309 (23), 308 (20), 293 (8), 239 (37), 225 (17), 210 (14), 197 (11), 180 (33), 154 (23), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la existencia de cuatro bromhidrinas isómeras, que se identifican como:

c-3-Bromo-t-2-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 144. Rendimiento = 15%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.34 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.15 (sa, 1H, OH), 3.52 (dd, 1H, H_{4a}), 4.65 (dd, 1H, H_3), 5.32 (dd, 1H, H_{4e}), 5.34 (c, 1H, H_1), 7.62 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.02 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.78 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-3-Bromo-t-2-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 145. Rendimiento = 9%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.48 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.15 (sa, 1H, OH), 4.38 (m, 1H, H_3), 4.27 (dd, 1H, H_{4a}), 4.87 (dd, 1H, H_{4e}), 5.65 (m, 1H, H_1), 7.62 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.02 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.78 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

t-3-Bromo-c-2-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 146. Rendimiento = 6%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.53 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.15 (sa, 1H, OH), 4.33 (m, 1H, H_3), 4.55 (c, 1H, H_{4a}), 5.08 (dd, 1H, H_{4e}), 5.10 (c, 1H, H_1), 7.62 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.02 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.52 (s, 1H, H_{12}), 8.62 (s, 1H, H_7) ppm.

c-2-Bromo-t-3-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 147. Rendimiento = 4%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.50 (d, 3H, CH₃-C₁), 2.14 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.15 (sa, 1H, OH), 4.30 (dd, 1H, H_{4a}), 3.52 (m, 1H, H₃), 5.06 (dd, 1H, H_{4e}), 5.47 (c, 1H, H₁), 7.62 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.02 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.68 (s, 1H, H₁₂), 8.76 (s, 1H, H₇) ppm.

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 0.5 g (0.0017 moles) de 98, en 15 ml de etanol absoluto, se añaden 0.30 g (0.0017 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, se calienta con agitación a una temperatura comprendida entre 50-60° durante cinco horas y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra, y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se recogen cuatro fracciones. La menos retenida (Rf: 0.38, 42 mg) se identifica como t-2,c-3-dibromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 151. Rendimiento = 5%; p.f. = 169-171°C. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág 284.

La fracción de Rf: 0.33 (20 mg) se identifica como c-3-bromo-t-2,t-4-dietoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 152. Rendimiento = 3%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.06 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.16 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 1.40 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 3.45 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 3.80 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.40 (m, 1H, H_2), 5.38 (m, 1H, H_4), 6.42 (s, 1H, H_1), 7.65 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.06 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.80 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 462 (2, M^+), 436 (2), 434 (18), 432 (17), 417 (1), 390 (10), 387 (10), 370 (1), 353 (9), 307 (13), 295 (9), 265 (8), 240 (2), 239 (100), 227 (17), 180 (23), 126 (26).

La fracción de Rf: 0.10 (136 mg), que aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (CHCl_3): $\bar{\nu}_{\text{max}}$ = 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1395, 1385, 1265, 1190, 670 cm^{-1} .

E.M., m/e: 418 (18), 416 (18, M^+), 390 (7), 388 (7), 337 (26), 309 (13), 281 (3), 240 (25), 239 (100), 225 (17), 210 (13), 180 (41), 126 (94).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la existencia de tres isómeros que se identifican como:

t-3-Bromo-c-2-etoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 148. Rendimiento = 5%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.06 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.45 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.40-3.56 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.22 (t, 1H, H_3), 4.40 (dd, 1H, H_{4a}), 4.87 (dd, 1H, H_{4e}), 5.23 (m, 1H, H_1), 7.63 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.03 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.77 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-3-Bromo-t-2-etoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 150. Rendimiento = 3%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.19 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.32 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.40-3.56 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.21 (t, 1H, H_3), 4.45 (dd, 1H, H_{4a}), 5.19 (dd, 1H, H_{4e}), 5.36 (c, 1H, H_1), 7.63 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.03 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.76 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

t-2-Bromo-c-3-etoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 149. Rendimiento = 4%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.17 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.18 (t, 3H, CH₃-C-O-), 1.99 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.40-3.56 (m, 2H, -CH₂O-), 3.81 (dd, 1H, H₃), 4.03 (dd, 1H, H_{4a}), 5.08 (dd, 1H, H_{4e}), 5.33 (m, 1H, H₁), 7.63 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.03 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.79 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

La cuarta fracción corresponde a aducto sin reaccionar.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.003 moles) de 98 disuelto en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo amarillo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (96:4). Se separan tres fracciones, la fracción menos retenida de R_f: 0.48 (366 mg) se identifica como t-2, c-3-dibromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 151. Rendimiento = 24%. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág. 284.

La fracción de Rf: 0.39 (240 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2915, 2105 (N_3), 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1380, 1315, 1250, 1210, 760 cm^{-1} .

E.M., m/e: 415 (12), 413 (12, M^+), 370 (3), 306 (9), 292 (9), 277 (10), 250 (6), 239 (14), 210 (31), 197 (24), 154 (28), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia 1H -RMN indica la existencia de dos isómeros, que se identifican como:

t-3-Azido-c-2-bromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo [g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 154. Rendimiento = 3%.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.42 (d, 3H, CH_3-C_1), 2.14 (s, 3H, CH_3-C_2), 4.22 (m, 1H, H_3), 4.30 (dd, 1H, H_{4a}), 5.17 (dd, 1H, H_{4e}), 5.40 (m, 1H, H_1), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.10 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.90 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-2-Azido-t-3-bromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 153. Rendimiento = 15%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.58 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4.57 (dd, 1H, H_{4a}), 4.78 (m, 1H, H_3), 5.29 (dd, 1H, H_{4e}), 5.48 (m, 1H, H_1), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.14 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.84 (m, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

La fracción más retenida de R_f : 0.34 (77 mg) se identifica como t-2-azido-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 153'. Rendimiento = 7%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2105 (N_3), 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1385, 1340, 1315, 1210, 1095, 760 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.35 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 6.45 (m, 1H, H_1), 6.60 (s, 1H, H_3), 7.67 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.90 (s, 1H, H_4), 8.02 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.82 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M. , m/e : 333 (5, M^+), 291 (2), 260 (6), 246 (10), 180 (15), 154 (25), 140 (10), 127 (19), 126 (100).

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetónitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles) de 98 disuelto en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente, con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N, y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (98:2). Se recogen tres fracciones. La menos retenida, de R_f : 0.36 (402 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1655 (C=O), 1615 (C=C), 1455, 1315, 1255, 1190, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 502 (1, M⁺), 461 (16), 416 (38), 401 (31), 375 (13), 348 (2), 335 (3), 277 (19), 210 (30), 155 (28), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ¹H-RMN indica la existencia de dos isómeros, que se identifican como:

c-2,c-4-Diazido-t-3-iodo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 157. Rendimiento = 14%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.48 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.70 (s, 3H, CH₃-C₂), 4.40 (d, 1H, H₃), 4.88 (m, 1H, H₁), 6.68 (d, 1H, H₄), 7.70 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.10 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.83 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

t-2,t-4-Diazido-c-3-iodo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 158. Rendimiento = 10%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.31 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.56 (s, 3H, CH₃-C₂), 4.67 (d, 1H, H₃), 5.41 (c, 1H, H₁), 6.72 (d, 1H, H₄), 7.72 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.11 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.86 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

La fracción más retenida (Rf: 0.22, 88 mg) aparece como una única mancha en la cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1375, 1265, 1185, 920, 665 cm^{-1} .

E.M., m/e: 461 (17, M^+), 416 (39), 401 (31), 375 (14), 306 (14), 277 (20), 239 (25), 210 (31), 180 (34), 140 (58), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la existencia de dos isómeros, que se identifican como:

t-3-Azido-c-2-iodo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 155. Rendimiento = 3%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.39 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4.22 (m, 1H, H_3), 4.41 (dd, 1H, H_{4a}), 5.22 (dd, 1H, H_{4e}), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.11 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.88 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-2-Azido-t-3-iodo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 156. Rendimiento = 2%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.25 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 4.24 (dd, 1H, H_{4a}), 4.43 (m, 1H, H_3), 5.25 (dd, 1H, H_{4e}), 5.46 (m, 1H, H_1), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.11 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.88 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

La fracción de Rf: 0.12 se caracteriza como aducto de partida inalterado.

4.4.5 Ensayos de adición electrófila en el aducto de (E)-2-metil-1,3-pentadieno, 99

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 99 y 0.6 g (0.0033 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 20 ml de agua, añadiendo una gota de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante 24 horas a 50-60°C y, tras enfriar a temperatura ambiente, el abundante precipitado de color blanco se filtra, se lava repetidas veces con agua y se seca. El sólido así obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente tolueno/etanol (96:4). Se recogen tres fracciones. La fracción menos retenida (Rf: 0.43, 12 mg) se identifica como c-2,t-3-dibromo-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 164. Rendimiento = 2%; p.f. = 162-165°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1385, 1250, 1210, 910, 750 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.66 (d, 3H, CH₃-C₁), 2.10 (s, 3H, CH₃-C₃), 3.91 (d, 1H, H_{4a}), 4.73 (m, 1H, H₂), 5.00 (dd, 1H, H_{4e}), 5.65 (o, 1H, H₁), 7.68 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.06 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.83 (m, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 456 (33), 454 (66), 452 (77, M^+), 450 (42), 437 (12), 414 (80), 412 (80), 373 (27), 371 (27), 345 (12), 343 (12), 333 (6), 320 (36), 291 (76), 277 (45), 239 (48), 196 (79), 180 (83), 154 (71), 126 (100).

La fracción intermedia resulta ser compuesto de partida inalterado (R_f : 0.25).

La fracción más retenida (R_f : 0.11), de la que se obtienen 53 mg y que aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3420 (OH), 1640 (C=O), 1625 (C=C), 1260, 1095, 1020, 800 cm^{-1} .

E.M., m/e: 390 (6), 388 (6, M^+), 308 (72), 293 (21), 250 (15), 236 (18), 210 (38), 180 (44), 154 (37), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la existencia de tres bromhidrinas isómeras que se identifican como:

c-2-Bromo-t-3-hidroxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobencopiridazino[1,2-b]ftalazina, 163. Rendimiento = 2%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.55 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 3.20 (d, 1H, H_2), 4.07 (d, 1H, H_{4a}), 4.92 (d, 1H,

H_{4e}), 5.57 (o, 1H, H₁), 7.52 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.54 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

t-2-Bromo-c-3-hidroxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 162. Rendimiento = 3%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.48 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.61 (s, 3H, CH₃-C₃), 3.33 (dd, 1H, H₂), 3.82 (d, 1H, H_{4a}), 4.82 (dd, 1H, H_{4e}), 5.70 (o, 1H, H₁), 7.52 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.54 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

c-2-Bromo-t-3-hidroxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 161. Rendimiento = 7%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.33 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.57 (s, 3H, CH₃-C₃), 3.42 (d, 1H, H₂), 3.57 (d, 1H, H_{4a}), 5.10 (d, 1H, H_{4e}), 5.25 (o, 1H, H₁), 7.52 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.54 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

En esta misma fracción se detecta en el espectro ¹H-RMN la presencia de otros dos componentes muy minoritarios, de los que sólo pueden identificarse con certeza los singletes correspondientes a CH₃-C₃, que aparecen a δ = 1.64 y 1.61 ppm.

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 0.5 g (0.0017 moles) de 99 en 15 ml de etanol absoluto, se añaden 0.30 g (0.0017 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a temperatura comprendida entre 50-60°C, durante cinco horas y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra, y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (95:5). Se aíslan tres productos; el menos retenido (Rf: 0.48, 124 mg) se identifica como t-2-bromo-r-1,c-3-dietoxi-2,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 166. Rendimiento = 17%.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1395, 1340, 1325, 1115, 1065, 930 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.12 (t, 3H, CH₃-C-O), 1.24 (t, 3H, CH₃-C-O), 1.42 (d, 3H, CH₃-C₄), 1.95 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.48 (dd, 1H, H₃), 3.60 (m, 2H, CH₂-O), 3.87 (m, 2H, CH₂-O), 5.36 (o, 1H, H₄), 6.13 (d, 1H, H₁), 7.61 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.81 (s, 1H, H₁₂), 8.82 (s, 1H, H₇) ppm.

E.M., m/e: 462 (5, M⁺), 419 (37), 417 (47), 382 (34), 324 (62), 293 (17), 291 (13), 254 (30), 239 (48), 224 (31), 199 (21), 180 (45), 154 (38), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.38 (55 mg) se identifica como:

c-2-Bromo-t-3-etoxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-he-
xahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 165. Rendimiento
= 8%.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1650 (C=O), 1620 (C=C), 1400, 1220,
1075, 930 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.21 (t, 3H, CH₃-C-O), 1.40 (s, 3H,
CH₃-C₃), 1.49 (d, 3H, CH₃-C₁), 3.54 (d, 1H, H_{4a}), 3.58 (m,
2H, -CH₂O-), 4.20 (dd, 1H, H₂), 4.96 (dd, 1H, H_{4e}), 5.44 (o,
1H, H₁), 7.61 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁),
8.75 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 418 (5), 416 (M⁺, 5), 382 (35), 325 (21), 323
(100), 254 (46), 199 (50), 143 (57), 126 (65).

La fracción de Rf: 0.35 resulta ser compuesto de
partida inalterado.

La fracción más retenida (Rf: 0.30, 42 mg) se iden-
tifica como c-2-etoxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,6,13-te-
trahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 167. Rendimiento
= 7%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1410, 1315,
1295, 1240, 1170, 915, 755, 705 cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.15 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.30 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 2.10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 3.66 (d, 1H, H_2), 3.85 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-O-}$), 5.66 (o, 1H, H_1), 7.58 (s, 1H, H_4), 7.61 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.01 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.46 (s, 1H, H_7), 8.75 (s, 1H, H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 336 (84, M^+), 294 (10), 291 (49), 224 (90), 180 (53), 154 (24), 126 (100).

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.003 moles) de 99 disuelto en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se recogen cinco fracciones. La menos retenida (Rf : 0.48, 138 mg) se identifica como r-1,t-3-diazido-t-2-bromo-2,t-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 169. Rendimiento = 9%; p.f. = 131-133°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1665 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1380, 1325, 1250, 1185, 920, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.51 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 2.03 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.85 (d, 1H, H_3), 4.95 (o, 1H, H_4), 6.66 (s, 1H, H_1), 7.70 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.06 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.83 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 456 (3, M^+), 454 (5), 414 (8), 412 (8), 373 (3), 371 (3), 291 (36), 250 (6), 224 (9), 196 (40), 180 (24), 154 (26), 126 (100).

La segunda fracción de Rf: 0.44 (107 mg) se identifica como r-1,c-3-diazido-t-2-bromo-2,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 170. Rendimiento = 7%; p.f. = 141-144°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N_3), 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1395, 1385, 1335, 1250, 1195, 915, 755 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.56 (d, 3H, CH_3-C_4), 2.01 (s, 3H, CH_3-C_2), 3.53 (d, 1H, H_3), 5.25 (o, 1H, H_4), 6.41 (s, 1H, H_1), 7.65 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.03 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.83 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 456 (3, M^+), 454 (5), 414 (8), 412 (8), 373 (3), 371 (3), 343 (4), 291 (36), 277 (11), 224 (9), 196 (40), 180 (24), 154 (26), 126 (78).

La fracción intermedia de Rf: 0.39 (102 mg) se identifica como c-2,t-3-dibromo-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 164. Rendimiento = 6%; p.f. = 162-165°C. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág 296.

La fracción de Rf: 0.20 es aducto de partida inalterado.

La fracción más retenida (Rf: 0.06, 58 mg) se identifica como c-2-azido-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 171. Rendimiento = 4%; p.f. = 136-138°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1385, 1325, 1240, 1215, 915, 755 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.16 (d, 3H, CH₃-C₁), 2.08 (s, 3H, CH₃-C₃), 3.97 (m, 1H, H₂), 5.53 (o, 1H, H₁), 7.50 (d, 1H, H₄), 7.63 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 7.86 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.35 (s, 1H, H₁₂), 8.42 (s, 1H, H₇) ppm.

E.M., m/e: 333 (14, M⁺), 291 (42), 254 (100), 250 (36), 235 (18), 196 (59), 126 (89).

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de yodo en acetonitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles) de 99 disuelto en 30 ml de cloroformo, exento de etanol. La suspensión, así formada, se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina prepa-

rativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se recogen tres fracciones. La menos retenida (Rf: 0.44, 83 mg) se identifica como c-2-azido-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 171. Rendimiento = 7%; p.f. = 137-140°C. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág. 303.

La fracción de Rf: 0.38 (23 mg) aparece como una sola mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los datos espectroscópicos siguientes:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2095 (N_3), 1645 (C=O), 1615 (C=C), 1450, 1385, 1375, 1240, 1195, 740 cm^{-1} .

E.M., m/e: 461 (24, M^+), 334 (1), 292 (7), 254 (16), 239 (32), 197 (22), 180 (50), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia 1H -RMN indica la existencia de dos isómeros, que se identifican como:

c-2-Azido-t-3-iodo-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 174. Rendimiento = 1%.

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.70 (d, 3H, CH_3-C_1), 1.94 (s, 3H, CH_3-C_3), 4.28 (dd, 1H, H_2), 4.42 (d, 1H, H_{4a}), 4.66 (dd, 1H, H_{4e}), 5.40 (o, 1H, H_1), 7.73 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.11 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.85 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-2-Azido-t-3-iodo-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 175. Rendimiento = 1%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.84 (d, 3H, CH₃-C₁), 2.15 (s, 3H, CH₃-C₃), 3.89 (d, 1H, H₂), 4.02 (d, 1H, H_{4a}), 4.14 (d, 1H, H_{4e}), 5.54 (o, 1H, H₁), 7.73 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.11 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.88 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

En esta misma fracción se detecta la presencia de otros dos componentes en pequeña proporción, que no han podido ser identificados.

4.4.6 Ensayos de adición electrófila en el aducto de (E,E)-2,4-hexadieno, 100

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 100 y 0.3 g (0.0017 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 50 ml de agua y se añaden dos gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 50-60°C. Tras enfriar a temperatura ambiente se filtra, y el precipitado obtenido se lava con varias porciones de agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (97:3). Se aíslan dos fracciones. La más retenida (R_f: 0.19, 330 mg) aparece como un sólido blancoamarillento que se identifica como t-2-bromo-c-3-hidroxir-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 176. Rendimiento = 55%; p.f. = 232-235°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3420 (OH), 1650 (C=O), 1615 (C=C), 1460, 1395, 1375, 1345, 1325, 1190, 1160, 1115, 1050, 760.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ = 1.42 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.48 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 4.20 (dd, 1H, H_2), 4.30 (m, 1H, OH), 4.75 (m, 1H, H_4), 5.63 (m, 1H, H_1), 6.02 (dd, 1H, H_3), 7.78 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.32 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.82 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.66 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.72 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 4.35 (dd, 1H, H_2), 4.82 (m, 1H, H_4), 5.76 (o, 1H, H_1), 6.05 (dd, 1H, H_3), 7.68 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.06 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.80 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 390 (35), 388 (36, M^+), 373 (8), 309 (7), 281 (14), 254 (10), 240 (16), 239 (93), 224 (24), 198 (25), 180 (61), 126 (100).

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 0.5 g (0.0017 moles) de 100 en 15 ml de etanol absoluto, se añaden 0.33 g (0.0018 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla se calienta con agitación a una temperatura comprendida entre 50-60°C. durante cinco horas. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en ca-

pa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se recogen dos fracciones, la fracción menos retenida (Rf: 0.33, 118 mg) se identifica como t-2-bromo-c-3-etoxi-r-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 177. Rendimiento = 23%; p.f. = 203-205°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1375, 1335, 1320, 1155, 1120, 670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.24 (t, 3H, CH₃-C-O-), 1.73 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.78 (d, 3H, CH₃-C₄), 3.60 (c, 2H, -CH₂O-), 4.02 (dd, 1H, H₃), 4.17 (dd, 1H, H₂), 5.14 (m, 1H, H₄), 5.84 (m, 1H, H₁), 7.72 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.12 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.84 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 418 (21), 416 (21, M⁺), 337 (2), 309 (5), 292 (8), 277 (2), 254 (3), 239 (100), 180 (29), 126 (59).

La fracción de Rf: 0.20 (147 mg) corresponde a aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.003 moles) de 100 disuelto en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se

mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniendo un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se obtienen tres fracciones, la menos retenida (Rf: 0.26, 52 mg) se identifica como c-2,t-3-dibromo-r-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 179. Rendimiento = 4%; p.f. = 202-205°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2910, 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1340, 1200, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.68 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.85 (d, 3H $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 4.45 (dd, 1H, H_2), 4.62 (dd, 1H, H_3), 5.22 (m, 1H, H_1), 5.95 (m, 1H, H_4), 7.85 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.12 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.87 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 454 (8), 452 (15, M^+), 450 (8), 414 (1), 412 (1), 373 (1), 371 (1), 345 (13), 343 (13), 292 (4), 277 (15), 249 (35), 239 (50), 198 (10), 180 (25), 154 (31), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.14 (92 mg) se identifica como c-2-azido-t-3-bromo-r-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 178. Rendimiento = 6%; p.f. = 143-145°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3), 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1380, 1335, 1190, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): = 1.70 (d, 6H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$ y $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 4.06 (dd, 1H, H_2), 4.52 (dd, 1H, H_3), 5.10 (m, 1H, H_1), 5.38 (m, 1H, H_4), 7.66 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.08 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.82 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 415 (30), 413 (30, M^+), 400 (1), 398 (1), 372 (2), 345 (4), 343 (4), 291 (6), 277 (4), 249 (20), 239 (20), 224 (32), 197 (17), 180 (37), 154 (30), 126 (100).

La fracción de R_f : 0.11 se identifica como aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de iodo

A 20 ml de una disolución de azida de iodo en acetonitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3 se añaden 0.5 g (0.0016 moles) de 100 disueltos en 15 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. Después, se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente, con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (97:3). Se obtienen tres fracciones.

La fracción de Rf: 0.25 (141 mg) se identifica como c-2-azido-t-3-iodo-r-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 180. Rendimiento = 18%; p.f. = 166-168°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1345, 1145, 930, 670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.59 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.60 (d, 3H, CH₃-C₄), 3.74 (dd, 1H, H₂), 4.53 (dd, 1H, H₃), 5.02 (m, 1H, H₁), 5.36 (m, 1H, H₄), 7.67 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.01 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.81 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 461 (18, M⁺), 334 (3), 292 (7), 277 (6), 254 (28), 239 (47), 224 (17), 180 (38), 126 (100).

La fracción más retenida (Rf: 0.04, 51 mg) se identifica como c-2-azido-t-3-hidroxi-r-1,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 181. Rendimiento = 9%; p.f. = 150-152°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 2105 (N₃), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1385, 1335, 1045, 930, 670 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.58 (d, 6H, CH₃-C₁ y CH₃-C₄), 3.86 (m, 1H, H₃), 3.95 (m, 1H, H₁), 4.32 (m, 1H, H₂), 5.23 (m, 1H, H₄), 7.65 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 7.93 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.58 (s, 1H, H₇), 8.62 (s, 1H, H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 351 (67, M^+), 321 (2), 291 (3), 281 (10), 239 (42), 197 (24), 180 (61), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.21 se caracteriza como aducto de partida inalterado.

4.4.7 Ensayos de adición electrófila en el aducto de (E,E)-2-4-hexadien-1-ol, 101

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0016 moles) de 101 y 0.3 g (0.0016 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 50 ml de agua, añadiendo dos gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 50-60°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra, y el precipitado se lava repetidas veces con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/acetato de etilo (70:30). Se obtienen tres fracciones. La menos retenida (Rf: 0.56, 42 mg) se identifica como t-3-bromo-c-2-hidroxi-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 184. Rendimiento = 7%; p.f. = 215-217°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3630 (OH libre), 3580 (OH asociado), 3500-3400 (OH), 2910, 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1455, 1395, 1360, 1345, 1210, 755 cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.88 (d, 3H, CH₃-C₄), 4.37 (t, 1H, H₃), 4.56 (dd, 1H, CH₂O), 5.12 (dd, 1H, CH₂O), 5.36 (m, 1H, H₁), 5.42 (m, 1H, H₂), 5.72 (m, 1H, H₄), 7.75 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.05 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.85 (s, 1H, H₁₂), 8.95 (s, 1H, H₇) ppm.

E.M., m/e: 388 (9), 386 (9, M⁺), 307 (1), 278 (20), 277 (100), 262 (4), 250 (16), 239 (5), 236 (7), 210 (3), 198 (11), 180 (20), 154 (18), 126 (54).

La fracción de Rf: 0.46 (169 mg) se identifica como c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 185. Rendimiento = 27%; p.f. = 213-216°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3580-3420 (OH), 2915, 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1460, 1410, 1385, 1330, 1270, 1205, 755 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.53 (d, 3H, CH₃-C₄), 4.10 (d, 1H, CH₂O), 4.30 (dd, 1H, CH₂O), 4.84 (dd, 1H, H₂), 4.52 (dd, 1H, H₃), 5.13 (m, 1H, H₄), 5.81 (t, 1H, H₁), 7.70 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.10 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.88 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

¹³C-RMN (off resonance) (CDCl₃): δ = 14.38 (c, CH₃), 40.70 (d, C₄), 55.77 (d, C₁ y C₂), 71.14 (t, CH₂OH), 76.11 (d, C₃), 123.71 (s, C_{6a}), 124.78 (s, C_{12a}), 128.70 (d, C₇), 128.93 (d, C₁₂), 129.42 (d, C₇, C₈, C₉ y C₁₀), 134.38 (s, C_{7a}), 134.61 (s, C_{11a}), 156.16 (C₆), 156.94 (C₁₃) ppm.

E.M., m/e: 388 (67), 386 (67, M^+), 373 (8), 372 (8), 307 (4), 277 (27), 250 (10), 239 (100), 212 (14), 198 (23), 180 (47), 154 (27), 126 (93).

La fracción de Rf: 0.11 se identifica como aducto de partida inalterado.

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 1 g (0.0032 moles) de 101 en 30 ml de etanol absoluto se añaden 0.70 g (0.0041 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante cinco horas y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más. Se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen y se filtra. El precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/acetato de etilo (70:30). Se obtienen tres fracciones. La fracción menos retenida (Rf: 0.67, 16 mg) resulta ser una mezcla de compuestos que no ha podido identificarse debido a su complejidad y al escaso porcentaje en que se obtiene. La fracción de Rf: 0.35 (208 mg) se identifica como t-3-bromo-c-2-hidroxi-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 184. Rendimiento = 17%; p.f. = 215-217°C. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág. 311. La fracción más retenida (Rf: 0.15, 512 mg) resulta ser compuesto de partida inalterado.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética se añade 1 g (0.03 moles) de 101 disueltos en 30 ml de nitrometano, a una solución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se aíslan dos fracciones. La menos retenida (R_f : 0.23, 64 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3580-3400 (OH), 2910, 2105 (N_3), 1645 (C=O), 1615, (C=C), 1465, 1455, 1385, 1345, 1270, 1195, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 431 (8), 429 (9, M^+), 400 (17), 398 (17), 277 (10), 249 (8), 225 (6), 198 (5), 180 (11), 149 (17), 126 (28), 97 (50), 71 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia 1H -RMN indica la existencia de dos isómeros que se identifican como:

t-3-Azido-c-2-bromo-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 187.

Rendimiento = 5%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.60 (d, 3H, CH₃-C₄), 4.12 (dd, 1H, CH₂O), 4.19 (t, 1H, H₃), 4.32 (dd, 1H, CH₂O), 4.90 (dd, 1H, H₂), 5.01 (m, 1H, H₁), 5.15 (m, 1H, H₄), 7.72 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.03 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.66 (s, 1H, H₇), 8.69 (s, 1H, H₁₂) ppm.

c-2-Azido-t-3-bromo-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 186.

Rendimiento = 3%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.63 (d, 3H, CH₃-C₄), 4.04 (dd, 1H, CH₂O), 4.28 (dd, 1H, CH₂O), 4.32 (dd, 1H, H₂), 4.60 (t, 1H, H₃), 4.70 (m, 1H, H₁), 5.39 (m, 1H, H₄), 7.72 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.03 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.70 (s, 1H, H₇), 8.73 (s, 1H, H₁₂) ppm.

La fracción de R_f: 0.09 resulta ser aducto de partida inalterado.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de yodo en acetonitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añaden 0.72 g (0.0023 moles) de 101 disueltos en 30 ml de

cloroformo, exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante veinticuatro horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/acetato de etilo (90:10). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.07, 139 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (CHCl_3): $\bar{\nu}$ max = 3580-3400 (OH), 2105 (N_3), 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1380, 1350, 1260, 1185, 920, 670 cm^{-1} .

E.M., m/e: 477 (18, M^+), 446 (22), 322 (5), 319 (3), 308 (5), 277 (57), 180 (42), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la presencia de dos isómeros que se identifican como:

t-3-Azido-c-2-iodo-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 189.

Rendimiento = 7%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.62 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 3.99 (t, 1H, H_3), 4.10 (m, 1H, CH_2O), 4.27 (m, 1H, CH_2O), 5.02 (dd, 1H, H_2), 5.03 (m, 1H, H_4), 5.12 (m, 1H, H_1), 7.67 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.96 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.60 (s, 1H, H_7), 8.64 (s, 1H, H_{12}) ppm.

c-2-Azido-t-3-iodo-r-1-hidroximetil-c-4-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 188.
Rendimiento = 6%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.67 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 4.06 (dd, 1H, CH_2O), 4.08 (dd, 1H, H_2), 4.23 (m, 1H, CH_2O), 4.66 (t, 1H, H_3), 4.71 (m, 1H, H_1), 5.34 (m, 1H, H_4), 7.67 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.96 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.66 (s, 1H, H_7), 8.68 (s, 1H, H_{12}) ppm.

La más retenida (R_f : 0.03) resulta ser compuesto de partida inalterado.

4.4.8 Ensayos de adición electrófila en el isomerizado del aducto de isopreno, 105

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 105 y 0.3 g (0.0017 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 20 ml de agua, y se añade una gota de ácido sulfúrico concentrado. La suspensión se agita a 50-60°C durante vein-

ticuatro horas. Tras enfriar a temperatura ambiente el abundante precipitado color crema, se lava repetidamente con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (96:4). Se obtienen tres fracciones. La menos retenida (Rf: 0.39) corresponde a compuesto de partida inalterado. La fracción de Rf: 0.07 (30 mg) se identifica como r-1,t-2-dihidroxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 191. Rendimiento = 5%; p.f. = 193-196°C.

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 3680 (OH libre), 3400-3200 (OH asociado), 3038, 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1455, 1390, 1225, 1175, 910 cm⁻¹.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1.28 (s, 3H, CH₃-C₂), 1.66 (m, 1H, H_{3a}), 2.02 (m, 1H, H_{3e}), 3.53 (dd, 1H, H_{4a}), 4.66 (o, 1H, H_{4e}), 5.11 (s, 1H, HO-C₂), 5.76 (d, 1H, H₁), 6.85 (d, 1H, HO-C₁), 7.50 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.00 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.50 (s, 1H, H₇), 8.53 (s, 1H, H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 312 (19, M⁺), 283 (40), 267 (12), 226 (37), 224 (28), 213 (100), 198 (41), 180 (43), 154 (23), 126 (55).

La fracción de Rf: 0.04 (230 mg) se identifica como t-2-bromo-r-1-hidroxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 190. Rendimiento = 38%; p.f. = 134-136°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3660-3000 (OH), 1660 (C=O), 1640 (C=O), 1615, 1390, 1370, 1280, 1260, 1030, 805, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ = 1.5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.14 (m, 1H, H_{3e}), 2.42 (m, 1H, H_{3a}), 3.60 (m, 1H, H_{4a}), 4.93 (m, 1H, H_{4e}), 6.30 (s, 1H, H_1), 7.34 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.07 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.75 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 375 (2, M^+), 373 (2), 294 (2), 292 (79), 250 (18), 210 (39), 180 (20), 126 (100).

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una disolución de 0.5 g (0.0018 moles) de 105 en 15 ml de etanol absoluto, se añaden 0.33 g (0.0018 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante dos horas y treinta minutos. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad del volumen, se filtra, y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en columna sobre alúmina eluyendo con eter/eter de petróleo/cloroformo (45:45:10). Se aíslan tres fracciones. La menos retenida (R_f : 0.41, 148 mg) se identifica como t-2-bromo-r-1-etoxi-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 193. Rendimiento = 20%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1395, 1330, 1275, 1210, 1180, 1130, 1090, 1070, 1020, 915, 755, 720 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.07 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 2.02 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.15 (m, 1H, H_{3e}), 2.48 (o, 1H, H_{3a}), 3.35 (m, 1H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 3.47 (m, 1H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 3.80 (dc, 1H, H_{4a}), 4.96 (o, 1H, H_{4e}), 6.25 (s, 1H, H_1), 7.72 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.10 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.86 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 404 (8), 402 (8, M^+), 359 (2), 357 (2), 323 (18), 295 (1), 278 (8), 265 (100), 264 (2), 226 (10), 225 (8), 197 (8), 180 (13), 154 (8), 127 (26), 126 (10).

La fracción de Rf: 0.22 resulta ser aducto de partida inalterado. La fracción más retenida (Rf: 0.10, 42 mg) se identifica como 2-(3-Etoxi-3-metil-4-oxobutil)-2,3-dihidrobenczo[g]ftalazín-1,4-diona, 194. Rendimiento = 7%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3460-3410 (NH), 2990, 2930, 1720 (C=O), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1455, 1330, 1210, 1110, 915, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.41 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.18 (m, 1H, H_3), 2.56 (m, 1H, H_1), 4.22 (o, 1H, H_{4a}), 4.42 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.63 (o, 1H, H_{4e}), 7.62 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.93 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.24 (s, 1H, H_7), 8.80 (s, 1H, H_{12}), 9.69 (s, 1H, H_1) ppm.

E.M., m/e: 340 (67, M^+), 295 (11), 265 (10), 224 (45), 210 (47), 180 (48), 126 (100).

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1 g (0.003 moles) de 105 disueltos en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un residuo que por cromatografía analítica de capa fina y espectroscopia 1H -RMN muestra estar constituido exclusivamente por compuesto de partida inalterado y un segundo componente. Mediante recristalización en acetonitrilo se aíslan 130 mg de r-1-azido-t-2-bromo-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 195. Rendimiento = 9%; p.f. = 167-169°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3050, 2920, 2105 (N_3), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1465, 1400, 1385, 1355, 1305, 1275, 1250, 1215, 1175, 1135, 920, 765, 725 cm^{-1} .

1H -RMN (CF_3COOH): δ = 2.10 (s, 3H, CH_3-C_2), 2.20 (m, 1H, H_{3e}), 2.70 (o, 1H, H_{3a}), 4.15 (dc, 1H, H_{4a}), 5.08 (o, 1H, H_{4e}), 6.96 (s, 1H, H_1), 7.86 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.12 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.88 (s, 2H, H_7 , H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 400 (2), 398 (2, M⁺), 360 (21), 358 (21), 279 (20), 278 (97), 263 (11), 210 (62), 180 (26), 126 (100).

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetónitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles) de 105 disuelto en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión así formada se agita a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se vierte sobre 100 ml de agua destilada, se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/acetato de etilo (95:5). Se obtienen dos fracciones. La fracción menos retenida (Rf: 0.49, 270 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-iodo-2-metil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 196. Rendimiento = 17%; p.f. = 169-173°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2105 (N₃), 1670, (C=O), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1465, 1400, 1345, 1300, 1275, 1255, 1175, 1130, 1035, 985, 920, 765, 725 cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.93 (m, 1H, H_{3e}), 2.18 (o, 1H, H_{3a}), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.87 (dc, 1H, H_{4a}), 5.10 (o, 1H, H_{4e}), 6.96 (s, 1H, H_1), 7.79 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.19 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.94 (s, 1H, H_7), 8.98 (s, 1H, H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 446 (6, M^+), 404 (10), 277 (100), 253 (32), 209 (54), 195 (29), 153 (23), 126 (75).

La fracción más retenida (Rf : 0.16) corresponde a aducto de partida inalterado.

4.4.9 Ensayos de adición electrófila en el isomerizado del aducto de (E)-2-metil-1,3-pentadieno, 108

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspenden 0.5 g (0.0017 moles) de 108 y 0.3 g (0.0016 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 30 ml de agua, añadiendo dos gotas de ácido sulfúrico concentrado como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 50-60°C. Tras enfriar a temperatura ambiente se filtra, y el precipitado obtenido se lava repetidamente con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se obtienen dos fracciones. La fracción menos retenida resulta ser compuesto de partida inalterado (Rf : 0.16). La fracción más retenida (Rf : 0.11, 57 mg) se identifica como 2-(3-bromo-1,3-dimetil-4-oxobutil)-2,3-dihidrobenczo[g]ftalazina-1,4-diona, 201. Rendimiento = 11%; p.f. = 174-177°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3500-3300 (NH, OH), 2925, 2910, 1735 (C=O), 1700 (C=O), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1450, 1390, 1355, 1205, 1170, 1085, 910, 795, 750 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.65 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 1.83 (dd, 1H, H_{2e}), 2.65 (dd, 1H, H_{2a}), 4.97 (m, 1H, H_1), 7.65 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.97 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.73 (s, 1H, H_{12}), 8.80 (s, 1H, H_7), 9.50 (s, 1H, CHO) ppm.

E.M., m/e: 308 (17, M^+), 280 (24), 279 (100), 239 (6), 224 (14), 197 (9), 180 (17), 140 (15), 126 (31).

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 0.5 g (0.0017 moles) de 108 en 15 ml de etanol absoluto, se añaden 0.30 g (0.0017 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante dos horas y treinta minutos. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las cuales se añade 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (90:10). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.78, 500 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 1650 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1395, 1380, 1350, 1335, 1320, 1185, 1125, 1110, 1075, 980, 935, 770 cm^{-1} .

E.M., m/e: 418 (8), 416 (8, M^+), 373 (1), 371 (1), 338 (4), 292 (5), 280 (18), 279 (100), 239 (12), 180 (16), 154 (12), 140 (5), 126 (50).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN nos indica la existencia de dos isómeros que se identifican como:

t-2-Bromo-r-1-etoxi-2,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 198. Rendimiento = 41%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.28 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.51 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.39 (dd, 1H, H_{3e}), 2.79 (dd, 1H, H_{3a}), 3.98 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 5.73 (m, 1H, H_4), 6.27 (s, 1H, H_1), 7.85 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.45 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.94 (s, 1H, H_{12}), 8.95 (s, 1H, H_7) ppm.

t-2-Bromo-r-1-etoxi-2,t-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 197. Rendimiento = 30%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.04 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.56 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.98 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.20 (dd, 1H, H_{3e}), 2.76 (dd, 1H, H_{3a}), 3.30 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 5.32 (m, 1H, H_4), 6.36 (s, 1H, H_1), 7.85 (m, 1H, H_9 y H_{10}), 8.45 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.90 (s, 1H, H_{12}), 8.92 (s, 1H, H_7) ppm.

La más retenida (R_f : 0.67) resulta ser compuesto de partida inalterado.

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética, se añade 1g (0.003 moles) de 108 disuelto en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en diclorometano preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se recogen cuatro fracciones. La fracción menos retenida (R_f : 0.32, 200 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-bromo-2,t-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 199. Rendimiento = 13%; p.f. = 127-130°C.

IR (CHCl_3): $\bar{\nu}$ max = 2105 (N_3), 1660 (C=O), 1625 (C=C), 1380, 1325, 1180, 680 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.55 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.15 (dd, 1H, H_{3e}), 2.58 (dd, 1H, H_{3a}), 5.20 (m, 1H, H_4), 6.66 (s, 1H, H_1), 7.45 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.90 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.80 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

La fracción de Rf: 0.20 (96 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-bromo-2,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 200. Rendimiento = 7% p.f. = 136-138°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N_3) 1635 (C=O), 1610 (C=C), 1370, 1310, 1235, 1170, 1115, 900, 790, 765, 745 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.49 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.08 (m, 1H, H_{3e}), 2.77 (m, 1H, H_{3a}), 5.50 (m, 1H, H_4), 6.43 (s, 1H, H_1), 7.73 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.12 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.93 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 415 (3), 413 (3, M^+), 373 (19), 371 (9), 345 (2), 343 (2), 334 (3), 308 (4), 292 (100), 279 (44), 250 (48), 224 (44), 196 (40), 180 (36), 154 (24), 140 (24), 126 (96).

La fracción de Rf: 0.16 se identifica como compuesto de partida sin reaccionar. La fracción de Rf: 0.11 (55 mg) se identifica como 2-(3-bromo-1,3-dimetil-4-oxobutil)-2,3-dihidrobenzo[g]ftalazina-1,4-diona, 201. Rendimiento = 5%; p.f. = 174-177°C. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, pág. 323.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetónitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles) de 108 disuelto en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante tres horas.

Después se vierte sobre 100 ml de agua destilada y se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N y solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (98:2). Se aíslan tres fracciones. La fracción de Rf: 0.31 (179 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-iodo-2,t-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g] piridazino [1,2-b]ftalazina, 203. Rendimiento = 12%; p.f. = 153-155°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N₃), 1670 (C=O), 1645 (C=O), 1625 (C=C), 1395, 1370, 1340, 1320, 1240, 1175, 1105, 905, 775 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.55 (d, 3H, CH₃-C₄), 2.15 (dd, 1H, H_{3e}), 2.17 (s, 3H, CH₃-C₂), 2.20 (dd, 1H, H_{3a}), 5.34 (m, 1H, H₄), 6.85 (s, 1H, H₁), 7.61 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.02 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.83 (s, 1H, H₁₂), 8.84 (s, 1H, H₇) ppm.

E.M., m/e: 461 (2, M⁺), 419 (2), 333 (3), 292 (57), 279 (27), 254 (20), 251 (23), 224 (19), 196 (10), 180 (33), 154 (20), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.22 (270 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-iodo-2,c-4-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 202. Rendimiento = 17%; p.f. = 155-157°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2100 (N₃), 1635 (C=O), 1625 (C=C), 1445, 1375, 1235, 1175, 1120, 1100, 905, 795, 755 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.38 (d, 3H, CH₃-C₄), 1.85 (dd, 1H, H_{3 β}), 2.16 (s, 3H, CH₃-C₄), 2.70 (dd, 1H, H_{3 a}), 5.40 (m, 1H, H₄), 6.41 (m, 1H, H₁), 7.65 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.06 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.85 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 461 (5, M⁺), 419 (4), 333 (10), 292 (100), 279 (17), 277 (14), 263 (11), 254 (30), 250 (37), 224 (27), 196 (51), 126 (99).

La fracción más retenida (Rf: 0.16) resulta ser compuesto de partida sin reaccionar.

4.4.10 Ensayos de adición electrófila en el isomerizado del
aducto de 2,3-dimetil-1,3-butadieno, 107

Reacción con N-bromosuccinimida/agua

Se suspende 1 g (0.0033 moles) de 107 y 0.65 g (0.0033 moles) de N-bromosuccinimida finamente pulverizada en 50 ml de agua, añadiendo dos gotas de ácido sulfúrico como catalizador. La suspensión se agita durante veinticuatro horas a 40-50°C. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra, y el precipitado se lava repetidamente con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/etanol (96:4). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.24) resulta ser compuesto de partida sin reaccionar. La más retenida (Rf: 0.1, 95 mg) aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (Cl_4C_2): $\bar{\nu}$ max = 3580-3400 (OH), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1360, 1215, 815, 780, 760 cm^{-1} .

E.M., m/e: 389 (4, M^+), 326 (0.3), 309 (3), 308 (12), 292 (79), 280 (80), 277 (34), 210 (63), 180 (46), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica la existencia de dos compuestos que se identifican como:

t-Bromo-r-1-hidroxi-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 204. Rendimiento = 5%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1.10 (d, 3H, CH₃-C₃), 2.09 (s, 3H, CH₃-C₂), 2.25 (m, 1H, H₃), 3.15 (dd, 1H, H_{4a}), 4.2-4.4 (b. ancha, 1H, OH), 4.74 (dd, 1H, H_{4e}), 6.35 (s, 1H, H₁), 7.85 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.40 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.90 (s, 1H, H₁₂), 8.95 (s, 1H, H₇) ppm.

r-1,t-2-dihidroxi-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 205. Rendimiento = 3%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ = 1.09 (d, 3H, CH₃-C₃), 1.25 (s, 3H, CH₃-C₂), 2.25 (m, 1H, H₃), 3.20 (dd, 1H, H_{4a}), 4.2-4.5 (b. ancha, 2H, 2OH), 4.57 (dd, 1H, H_{4e}), 5.90 (s, 1H, H₁), 7.78 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.32 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.84 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

Reacción con N-bromosuccinimida/etanol

A una suspensión de 0.15 g (0.0005 moles) de 107 en 5 ml de etanol absoluto, se adiciona 0.1 g (0.0056 moles) de N-bromosuccinimida y dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta con agitación a 50-60°C durante dos horas y treinta minutos. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante doce horas más, al cabo de las

cuales se añaden 10 ml de agua, se elimina el disolvente hasta la mitad de su volumen, se filtra y el precipitado se lava con agua, se seca y se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (90:10). Se obtienen 200 mg que se identifican como t-2-bromo-r-1-etoxi-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo [g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 206. Rendimiento = 68%; p.f. = 152-154°C.

IR (Nujol): $\bar{\nu}$ max = 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1460, 1390, 1380, 1340, 1320, 1260, 1215, 1195, 1180, 1075, 1010, 770, 730 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.10 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O-}$), 1.15 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 2.35 (m, 1H, H_3), 3.35 (t, 1H, H_{4a}), 3.45 (c, 2H, $\text{-CH}_2\text{O-}$), 4.90 (dd, 1H, H_{4e}), 6.40 (s, 1H, H_1), 7.85 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.20 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 9.00 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 418 (27), 416 (27, M^+), 373 (4), 337 (42), 291 (18), 280 (34), 279 (100), 238 (22), 210 (24), 198 (12), 197 (10), 180 (30), 154 (14), 127 (15), 126 (34).

Reacción con azida de bromo

En un matraz provisto de agitación magnética se añade 1 g (0.003 moles) de 107 disuelto en 30 ml de nitrometano, a una disolución de 35 ml de azida de bromo en dicloro-

metano, preparada como se indica en el apartado 4.1.3. Se mantiene la agitación durante treinta minutos a temperatura ambiente y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (97:3). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (Rf: 0.65, 63.2 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-bromo-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 208. Rendimiento = 5%.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2115 (N₃), 1665 (C=O), 1625 (C=C), 1465, 1390, 1360, 1315, 1280, 1255, 1215, 765 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H, CH₃-C₃), 1.98 (s, 3H, CH₃-C₂), 2.65 (m, 1H, H₃), 3.27 (t, 1H, H_{4a}), 4.84 (c, 1H, H_{4e}), 6.33 (s, 1H, H₁), 7.73 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.10 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.86 (s, 1H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 415 (5), 413 (5, M⁺), 373 (17), 371 (17), 292 (82), 279 (70), 250 (12), 225 (13), 210 (32), 196 (30), 180 (40), 126 (100).

La fracción de Rf: 0.07 (54 mg) se identifica como t-2-bromo-r-1-hidroxi-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 204. Datos espectroscópicos en este mismo apartado, en la pág. 331.

La más retenida (Rf: 0.45) corresponde a compuesto de partida inalterado.

Reacción con azida de iodo

A 35 ml de una disolución de azida de iodo en acetónitrilo preparada como se indica en el apartado 4.1.3, se añade 1 g (0.003 moles), de 107 disuelto en 30 ml de cloroformo exento de etanol. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Después, se vierte sobre 100 ml de agua destilada y se extrae con tres porciones de 50 ml de cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con hidróxido sódico 0.1 N, ácido clorhídrico 0.1 N y una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con tolueno/acetato de etilo (98:2). Se obtienen dos fracciones. La menos retenida (R_f : 0.33, 99 mg) se identifica como r-1-azido-t-2-iodo-2,t-3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo [g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 207. Rendimiento = 13%; p.f. = 185-187°C.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2110 (N_3), 1655 (C=O), 1625 (C=C), 1400, 1385, 1310, 1260, 1210, 920, 765 cm^{-1} .

1H -RMN ($CDCl_3$): δ = 1.31 (d, 3H, CH_3-C_3), 2.37 (s, 3H, CH_3-C_2), 2.87 (m, 1H, H_3), 3.19 (c, 1H, H_{4a}), 4.91 (dd, 1H, H_{4e}), 7.01 (s, 1H, H_1), 7.78 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.15 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.44 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 461 (2, M^+), 418 (3), 332 (3), 292 (100), 277 (35), 263, (16), 253 (32), 210 (45), 180 (35), 126 (68).

Se comprueba la presencia de un segundo componente minoritario que no puede ser identificado.

La más retenida (R_f : 0.12) corresponde a compuesto de partida inalterado.

4.5 Epóxidos de los aductos de cicloadición

4.5.1 Reacciones de epoxidación

Método general

Sobre una disolución del aducto en cloroformo seco se adiciona una cantidad equimolecular de ácido m-cloroperbenzónico, y la mezcla se refluje durante dos horas, protegiendo el sistema de la humedad con tubo de cloruro cálcico.

Después se enfría la disolución a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante doce horas. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa de bicarbonato sódico (para eliminar el ácido m-clorobenzoico), y agua, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a presión reducida.

2,3-Epoxi-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina

Se hace reaccionar 0.5 g (0.0017 moles) de 98 con 0.29 g (0.0017 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en 50 ml de cloroformo, siguiendo el procedimiento general previamente descrito. Se obtiene un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (95:5). Se recogen dos compuestos; del menos retenido (Rf: 0.34) se aíslan 72 mg, que se identifica como c-2,3-epoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo, 210. Rendimiento = 14%; p.f. = 180-182°C (etanol).

IR (KBr): $\bar{\nu}_{\max}$ = 1645 (C=O), 1615 (C=C), 1450, 1440, 1380, 1335, 1245, 1205, 1090, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.23 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.53 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.30 (m, 1H, H_3), 3.65 (dd, 1H, H_{4a}), 5.10 (dd, 1H, H_{4e}), 5.15 (c, 1H, H_1), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 7.95 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.73 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 308 (80, M^+), 293 (46), 250 (9), 237 (10), 223 (16), 210 (20), 197 (13), 180 (22), 154 (28), 126 (100).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 69.86% H = 5.34% N = 8.75%

Del producto más retenido (Rf: 0.30, 238 mg), que se identifica como t-2,3-epoxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 211. Rendimiento = 45%; p.f. = 209-211°C (etanol).

IR (KBr): $\bar{\nu}_{\max}$ = 1640 (C=O), 1620 (C=C), 1460, 1410, 1385, 1340, 1255, 1210, 760 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.35 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.53 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_2$), 3.40 (c, 1H, H_3), 4.17 (dd, 1H, H_{4a}), 4.78 (dd, 1H, H_{4e}), 5.55 (c, 1H, H_1), 7.55 (m, 2H, H_9 y H_{10}), (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.73 (s, 1H, H_7), 8.76 (s, 1H, H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 308 (35, M^+), 293 (9), 275 (4), 265 (4), 250 (8), 239 (8), 224 (14), 210 (14), 180 (17), 154 (24), 127 (20), 126 (100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 69.71% H = 5.34% N = 8.79%

t-2,3-Epoxi-r-1,c-3-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidro-benzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 212

Se hacen reaccionar 0.5 g (0.0017 moles) de 99 con 0.29 g (0.0017 moles) de ácido m-cloroperbenzoico, siguiendo el procedimiento general previamente descrito. Se obtiene un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (96:4). Se aíslan 0.22 g de un sólido que se identifica como 212. Rendimiento = 42%; p.f. = 167-170°C (etanol).

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 2920, 1640 (C=O), 1615 (C=C), 1460, 1410, 1380, 1255, 1205, 910, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.44 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.56 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 3.31 (d, 1H, H_2), 4.02 (dd, 1H, H_{4a}), 4.88 (dd, 1H, H_{4e}), 5.66 (m, 1H, H_1), 7.63 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.00 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.79 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 308 (100, M^+), 293 (18), 279 (4), 264 (6), 251 (17), 237 (19), 224 (18), 210 (39), 180 (23), 154 (26), 126 (65).

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 69.90% H = 5.28% N = 8.83%

t-2,3-Epoxi-r-1,4-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo
[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 182

Se hacen reaccionar 0.5 g (0.0017 moles) de 100 con 0.29 g (0.0017 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en 50 ml de cloroformo, siguiendo el procedimiento general previamente descrito. Se obtiene un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/etanol (95:5). Se aíslan 169 mg de un sólido, que se identifica como 182. Rendimiento = 32%; p.f. = 221-225°C (acetato de etilo).

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3400 (ancha), 2915, 1640, 1620, 1455, 1400, 1340, 1265, 1205, 1100, 755 cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.52 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 1.50 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 3.46 (m, 2H, H_2 y H_3), 5.52 (m, 2H, H_1 y H_4), 7.60 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.04 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.80 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 308 (88, M^+), 293 (40), 251 (12), 237 (26), 224 (49), 209 (21), 197 (18), 180 (58), 154 (66), 126 (100).

Análisis calculado para $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 70.48% H = 5.32% N = 9.10%

2,3-Epoxi-1-hidroximetil-4-metil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetra-
hidrobenzo [g] piridazino [1,2-b] ftalazina, 215

Se hacen reaccionar 0.53 g (0.0017 moles) de 101 con 0.29 g (0.0017 moles) de ácido m-cloroperbenzoico en 50 ml de cloroformo, siguiendo el procedimiento general previamente descrito. Se obtiene un residuo que se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se aíslan 91 mg de un sólido que se identifica como 215. Rendimiento = 17%; p.f. = 221-223°C (etanol).

IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{max}}$ = 3420, 1635 (C=O), 1615 (C=C), 1460, 1415, 1385, 1345, 1275, 1205, 755 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 1.55 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_4$), 3.52 (m, 1H, H_2), 3.75 (m, 1H, H_3), 4.05-4.25 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-}$), 5.40 (m, 1H, H_1), 5.70 (m, 1H, H_4), 7.70 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.28 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.72 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

E.M., m/e: 324 (41, M^+), 293 (100), 265 (4), 237 (11), 224 (10), 210 (7), 198 (7), 183 (5), 180 (23), 154 (16), 140 (5), 126 (65).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

C = 66.66% H = 4.94% N = 8.64%

Encontrado: C = 66.18% H = 4.83% N = 7.97%

c-2,3-Epoxi-r-1,4-dimetil-6,13-dioxo-1,4,6,13-tetrahidrobenzo
[g]piridazino[1,2-b]ftalazina

Una disolución de 0.1 g (0.00034 moles) de 176 en 5 ml de metanol, se calienta a 40°C, y se van añadiendo lentamente 0.0135 g (0.00034 moles) de hidróxido sódico disueltos en 3 ml de agua, sin que la temperatura supere el intervalo señalado. Después de agitar durante diez minutos, la disolución ha alcanzado un pH neutro. Tras enfriar a temperatura ambiente, se filtra y el precipitado se lava con agua y se seca. El residuo obtenido se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno/etanol (95:5). Se aíslan 32 mg de un sólido que se identifican como 183. Rendimiento = 41%; p.f. = 219-221°C (acetato de etilo).

IR (CHCl₃): $\bar{\nu}$ max = 1640 (C=O), 1620 (C=C), 1520, 1360, 1130, 680 cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.52 (d, 3H, CH₃-C₁), 1.50 (d, 3H, CH₃-C₄), 3.68 (d, 1H, H₂ y H₃), 5.55 (m, 2H, H₁ y H₄), 7.65 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.03 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.73 (m, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

E.M., m/e: 308 (88, M⁺), 294 (8), 293 (40), 251 (12), 237 (26), 224 (49), 209 (21), 181 (12), 180 (58), 154 (66), 140 (14), 126 (100).

Análisis calculado para C₁₈H₁₆N₂O₃:

C = 70.12% H = 5.19% N = 9.09%

Encontrado: C = 69.86% H = 5.26% N = 8.92%

4.5.2 Epóxidos de adición nucleófila a los epóxidos

Epóxido "cis" del aducto de 3-metil-1,3-pentadieno, 98

Se añaden 0.5 g (0.0016 moles) de 210 a una disolución de 10 ml de ácido bromhídrico al 48% en 10 ml de metanol. La suspensión así formada se agita vigorosamente a 50°C durante 24 horas, y se mantiene la agitación a temperatura ambiente 24 horas más. Seguidamente se filtra, y el precipitado se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se obtienen 202 mg de una fracción que aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3400 (OH), 1645 (C=O), 1620 (C=C), 1465, 1380, 1315, 1200, 755 cm^{-1} .

E.M., m/e: 390 (6), 388 (5, M^+), 308 (86), 293 (48), 250 (8), 239 (28), 210 (21), 197 (14), 180 (28), 154 (33), 140 (33), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica que está constituida por dos bromhidrinas isómeras que se identifican como: t-3-bromo-c-2-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 146. Rendimiento = 9%. Datos espectroscópicos en el apartado 4.4.4, pág. 286, y t-2-bromo-c-3-

hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo
[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 214. Rendimiento = 27%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1.47 (d, 3H, CH₃-C₁), 2.13 (s, 3H, CH₃-C₂), 3.52 (m, 1H, H₃), 4.20 (m, 1H, H_{4a}), 5.30 (dd, 1H, H_{4e}), 5.45 (dc, 1H, H₁), 7.62 (m, 2H, H₉ y H₁₀), 8.02 (m, 2H, H₈ y H₁₁), 8.81 (s, 2H, H₇ y H₁₂) ppm.

Epóxido "trans" del aducto de 3-metil-1,3-pentadieno, 98

Se añaden 0.5 g (0.0016 moles) de 211 a una disolución de 10 ml de ácido bromhídrico al 48% en 10 ml de metanol. La suspensión así formada se agita vigorosamente a 50°C durante 24 horas y se mantiene la agitación a temperatura ambiente 24 horas más. Seguidamente se filtra, y el precipitado se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/acetato de etilo (80:20). Se obtienen 127 mg de un sólido que aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y por análisis de espectroscopia ¹H-RMN indica la existencia de dos bromhidri-
nas isómeras, que se identifican como: c-3-bromo-t-2-hidroxi-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]pi-
ridazino[1,2-b]ftalazina, 145. Rendimiento = 10% y t-3-hidroxi-c-2-bromo-r-1,2-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexa-
hidrobenczo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 147. Rendimiento = 11%. Los datos espectroscópicos de ambos compuestos se describen en el apartado 4.4.4, pág. 287.

Epóxido del aducto de (E)-2-metil-1,3-pentadieno, 99

Se añaden 0.5 g (0.0016 moles) de 212, a una disolución de 10 ml de ácido bromhídrico al 48% en 10 ml de metanol. La suspensión así formada se agita vigorosamente a 50°C durante 24 horas, y se mantiene la agitación a temperatura ambiente otras 24 horas más. Seguidamente se filtra, y el precipitado se cromatografía en capa fina preparativa sobre gel de sílice eluyendo con benceno/etanol (96:4). Se obtienen 132 mg de una fracción que aparece como una única mancha en cromatografía analítica de capa fina, y presenta los siguientes datos espectroscópicos:

IR (KBr): $\bar{\nu}$ max = 3420 (OH), 1640 (C=O), 1625 (C=C), 1260, 1095, 1020, 800 cm^{-1} .

E.M., m/e: 390 (4), 388 (4, M^+), 375 (1), 373 (1), 308 (26), 393 (6), 239 (6), 224 (6), 210 (17), 154 (26), 126 (100).

El análisis de esta fracción por espectroscopia ^1H -RMN indica que está constituida por tres bromhidrinas isómeras que se identifican como: c-3-bromo-t-2-hidroxi-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenczo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina, 213. Rendimiento = 10%.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 1.59 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_1$), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_3$), 4.24 (d, 1H, H_{4a}), 4.26 (d, 1H, H_2), 4.84 (d, 1H, H_{4e}), 5.27 (m, 1H, H_1), 7.52 (m, 2H, H_9 y H_{10}), 8.01 (m, 2H, H_8 y H_{11}), 8.36 (s, 2H, H_7 y H_{12}) ppm.

c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 161. Rendimiento = 6% y c-2-bromo-t-3-hidroxi-r-1,3-dimetil-6,13-dioxo-1,2,3,4,6,13-hexahidrobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina, 162. Rendimiento = 5%. Los datos espectroscópicos de estos dos últimos compuestos se describen en el apartado 4.4.5, pág. 298.

5. RESUMEN Y CONCLUSIONES

En el presente trabajo se ha llevado a cabo un estudio sobre la regio- y estereoquímica de las reacciones de adición electrófila de especies pseudohalogénicas y N-haloamidas en sustratos diazatetracíclicos referibles al esqueleto de 6,14-dioxobenzo[g]piridazino[1,2-b]ftalazina que, a su vez, se han obtenido mediante reacciones de cicloadición [4+2] de 1,4-dioxobenzo[g]ftalazina con derivados de 1,3-butadieno.

Con ello se ha pretendido disponer de los elementos de juicio necesarios para una planificación racional de la síntesis de sistemas heterocíclicos de potencial actividad anticancerígena, estructuralmente relacionados con aglicones antraciclínicos de rodomicina y feudomicina.

Un aspecto fundamental en la obtención de los miméticos diazatetracíclicos consiste en la funcionalización adecuada del ciclo A de tetrahidropiridazina, que no solamente implica la selección de la naturaleza de los sustituyentes y su posición en el ciclo, sino también otros aspectos determinantes de la actividad, como son la conformación más favorecida o la orientación de los sustituyentes en el espacio. La utilización de reacciones de adición electrófila sobre el doble enlace inicialmente existente en las posiciones C₁-C₂ ó C₂-C₃ ha sido el procedimiento elegido para llevar a cabo esta funcionalización.

Dentro de este contexto, se ha considerado necesario estimar la influencia que ejerce la sustitución previa en diversas posiciones del ciclo sobre los factores estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos que gobiernan la regioselectividad y la estereoselectividad de la adición electrófila en los sustratos diazatetracíclicos modelo.

A partir de los resultados obtenidos se ha llegado a las siguientes conclusiones:

1. La reacción de cicloadición [4+2] de 1,4-dioxobenzo[g]ftalazina, formada "in situ" por oxidación de la hidrazida benzo[g]ftálica, con 2-metil-1,3-butadieno, 1,3-pentadieno, 3-metil-1,3-pentadieno, 2-metil-1,3-pentadieno, (E,E)-2,4-hexadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno y (E,E)-2,4-hexadien-1-ol conduce a la formación de los correspondientes derivados de 6,13-dioxobenzo[g]piridazino [1,2-b]ftalazina con buenos rendimientos. De esta forma puede disponerse de una serie de sustratos diazatetracíclicos mono- y disustituidos en diferentes posiciones del ciclo de tetrahidropiridazina terminal.
2. Las reacciones de cicloadición con sistemas diénicos (E,E)-1,4-disustituidos conservan la estereoquímica, formándose exclusivamente los aductos cis-1,4-disustituidos.
3. En la cicloadición con 3-metil-1,3-pentadieno se aísla también como producto minoritario el aducto 2-etil sustituido, lo que se interpreta considerando que el dieno se

isomeriza en el medio ácido en que se produce la reacción a 2-etil-1,3-pentadieno, proceso que está favorecido por la desaparición de la interacción $A^{1,3}$ entre el grupo carbonilo del anillo B y el metilo vecino.

4. Cuando se someten a calefacción con ácido sulfúrico acuoso, los aductos 2-etil, 2-metil, 1,3-dimetil y 2,3-dimetil sustituidos experimentan una isomerización del doble enlace del ciclo A, favorecida por la conjugación que de este modo se establece a través del par de electrones del nitrógeno amídico.

La isomerización se produce exclusivamente en la dirección que permite la formación de un carbocatión terciario intermedio, estabilizado por el efecto inductivo del grupo alquilo. Este comportamiento es análogo al observado previamente en aductos diazatricíclicos.

Los elevados rendimientos con que tiene lugar la transposición del doble enlace en medio ácido, hacen que esta reacción pueda considerarse como una vía adecuada para la introducción de sustituyentes en las posiciones C_1 y C_2 mediante las correspondientes reacciones de adición electrófila.

5. Los aductos 1-metil, cis-1,4-dimetil y cis-1-hidroximetil-4-metil sustituido no se isomerizan en presencia de ácido sulfúrico. La ausencia de sustituyentes en C_2 ó C_3 capaz de estabilizar el carbocatión secundario intermedio puede constituir una justificación para la falta de reactividad observada.

Por otra parte, el aducto 1,2-dimetil sustituido tampoco se isomeriza. Ello es indicativo de que otro factor fundamental para que no se produzca la isomerización del doble enlace consiste en la muy desfavorable interacción estérica a que ello daría lugar entre el grupo carbonilo del anillo B y el C₁-metilo del ciclo A, que adoptarían una disposición coplanar.

6. Dada la importancia de la estereoquímica de los sustratos en el curso estérico de las reacciones de adición electrófila a compuestos cíclicos, se ha estudiado la geometría del ciclo A en los aductos de cicloadición y sus productos de isomerización por difracción de rayos X y espectroscopia RMN. Los resultados obtenidos en estado sólido y en disolución son concordantes, e indican que la necesidad de minimizar las interacciones estéricas A^{1,3} entre los grupos carbonilo y los sustituyentes en C₁ y/o C₄ gobierna las características conformacionales del ciclo A.
7. En base a los datos de difracción de rayos X, se comprueba que los átomos de nitrógeno amídicos presentan una hibridación próxima a Sp². Sin embargo, los requerimientos conformacionales pueden inducir deformaciones apreciables hacia la configuración piramidal, lo que origina una elevada flexibilidad en el ciclo de tetrahidropiridazina terminal.

8. Los sustratos no sustituidos en posición contigua a nitrógeno presentan una conformación característica de semisilla en C_2-C_3 , posible gracias a la facilidad con que se produce la deformación de los nitrógenos amídicos respecto de la hibridación Sp^2 .
9. En los aductos sustituidos en C_1 , pero no en C_4 , el sustituyente adopta una orientación prácticamente axial para disminuir en lo posible la interacción desestabilizante con el carbonilo vecino, lo que origina una distorsión de la forma de semisilla hacia conformaciones diplanares.
10. En el aducto cis-1,4-dimetil sustituido, el ciclo A adopta una conformación de bote ligeramente aplanado con los dos sustituyentes en disposición peri. Este resultado muestra claramente la importancia de la tensión estérica $A^{1,3}$ metilo/carbonilo, que fuerza la conformación de bote a pesar de la muy desfavorable interacción entre los dos grupos metilo espacialmente enfrentados a que ello da lugar.
11. Los datos de RMN protónica muestran que los aductos no sustituidos en posición contigua a nitrógeno presentan una situación de equilibrio conformacional, mientras que los sustituidos en C_1 adoptan una conformación mayoritaria con el sustituyente axialmente orientado, debido a la barrera energética relativamente elevada que implica

el paso a la disposición ecuatorial, menos estable debido a la interacción Sust- C_1 /carbonilo que ello supone.

12. La transposición del doble enlace a una posición contigua al nitrógeno amídico da lugar a la creación de un área de planaridad $O=C-N-C_1-C_2$, que origina una distorsión de la conformación de semisilla de los aductos hacia formas 1,2-diplanares.
13. Los productos de isomerización 2-metil y 2-etil sustituidos reproducen, en disolución, la misma situación de equilibrio conformacional observada en los aductos de los que proceden. En cambio, la introducción de un segundo grupo metilo en C_4 ó C_3 congela el equilibrio, estando el nuevo sustituyente orientado axialmente en ambos casos. En el compuesto 1,3-dimetil sustituido, el motivo es la desfavorable interacción $Me-C_4$ /carbonilo que surgiría al adoptar el grupo metilo una orientación ecuatorial. En el 2,3-dimetil sustituido, la interacción $A^{1,2}$ que se produciría entre los dos grupos metilo si el metilo en C_3 presentara una orientación ecuatorial, es responsable de la homogeneidad conformacional observada.
14. Se han llevado a cabo reacciones de adición electrófila de N-bromosuccinimida/agua, N-bromosuccinimida/etanol, azida de bromo y azida de iodo, empleando como sustratos los aductos 1-metil, 2-metil, 1,2-dimetil, 1,3-dimetil, cis-1,4-dimetil, cis-1-hidroximetil-4-metil y 2,3-dime-

til sustituidos, así como los productos de isomerización 2-metil, 2,3-dimetil y 1,3-dimetil sustituidos. Ello ha permitido la caracterización de un total de noventa productos diferentes de adición en distintas posiciones del ciclo de tetrahidropiridazina terminal, cuya estereoquímica se ha estudiado mediante técnicas de resonancia magnética nuclear protónica, incluyendo el cálculo de los ángulos de torsión entre protones mediante la utilización de la ecuación de Altona. La medida de las constantes de acoplamiento a larga distancia es, en muchas ocasiones, un factor determinante en la asignación de la orientación de los sustituyentes.

15. Todos los productos de adición sintetizados aparecen como conformacionalmente homogéneos en las condiciones de realización de los espectros RMN y, de acuerdo con lo encontrado para los aductos de cicloadición, las características conformacionales varían en función de la disposición de los sustituyentes del ciclo A.
16. Debido a la desactivación originada por los grupos carbonilo, las reacciones de adición electrófila al doble enlace se producen con rendimientos moderados. El empleo de condiciones de reacción más energéticas conduce a la formación de productos de apertura del ciclo. Por ello, debe optarse por una solución de compromiso en la que, junto con los productos de adición, se recuperan cantidades elevadas de sustrato inalterado.

17. En la mayoría de las reacciones realizadas se obtiene una compleja mezcla de productos de adición constituida, no solamente por los regio- y estereoisómeros inicialmente esperables, sino también por compuestos procedentes de la transformación posterior de éstos en el medio de reacción.

Así, en las reacciones con NBS/EtOH, IN_3 y BrN_3 se identifican productos de deshidrohalogenación alílica, en un proceso de eliminación favorecido por la orientación axial del halógeno y la conjugación que de esta forma se establece a través del nitrógeno amídico.

En las mismas reacciones se aíslan compuestos correspondientes a la entrada de un segundo grupo nucleófilo en posición contigua a nitrógeno. Estos compuestos se forman a partir de los productos de deshidrohalogenación, mediante la posterior adición regioespecífica de una segunda molécula de reactivo al doble enlace así formado.

Finalmente, en las reacciones con NBS/ H_2O , NBS/EtOH y BrN_3 se obtienen frecuentemente los derivados dibromados como subproductos, debido a una competencia entre el ión bromuro presente en el medio y el nucleófilo correspondiente.

18. Aunque los productos de adición del sustrato 2,3-dimetil sustituido no presentan especial interés desde el punto de vista del curso estérico de la reacción, la medida de los desplazamientos químicos ^1H -RMN de sus grupos metilo, característicos en función de la naturaleza del sus-

tituyente unido al mismo carbono, ha sido un elemento fundamental en la determinación de la regioquímica de los derivados obtenidos con los diferentes sustratos.

19. El sustrato 2-metil sustituido da lugar a productos de adición transdiaxial, en una conformación de silla ligeramente aplanada en el fragmento $C_3-C_4-N_5$.

La distribución de productos obtenida para este aducto puede utilizarse para comprobar la influencia de la especie atacante sobre la etapa nucleófila, ya que no existe dependencia de la etapa electrófila en ausencia de requerimientos de tipo estérico. Ello permite evaluar la importancia relativa del efecto electrónico del metilo.

La regioselectividad del ataque nucleófilo es máxima en las reacciones con NBS, y menor con las azidas de iodo y bromo, de acuerdo con el habitual predominio de los efectos estéricos primarios sobre los polares en las reacciones S_N2 del ión azido.

La obtención exclusiva de productos de adición transdiaxial se debe a la coexistencia de dos iones halonio conformeros en equilibrio, que pueden dar lugar a un ataque antiperiplanar del nucleófilo, estereoelectrónicamente favorecido tanto en la posición C_2 como en C_3 .

20. La presencia de un grupo metilo en posición contigua a nitrógeno en los sustratos 1-metil, 1,2-dimetil y 1,3-dimetil sustituidos introduce un factor estérico, al po-

der formarse los iones halonio diastereómeros cis o trans respecto del sustituyente en C₁.

Las distribuciones de productos obtenidas para los tres sustratos indican que la estereoquímica de la etapa electrófila es predominantemente anti respecto del metilo en C₁ para las reacciones con NBS/EtOH, I_N₃ y BrN₃, de acuerdo con la situación estéricamente más favorecida que presenta el ión halonio trans respecto del cis. La notable influencia estérica del grupo metilo que esto supone se explica en base a la distorsión del anillo A originada por la interacción metilo/carbonilo.

21. Para los mismos sustratos, las reacciones con NBS/H₂O transcurren preferentemente a través del ión halonio cis, más impedido que el trans. Ello se interpreta considerando que, con este reactivo, el grupo succinimido se encuentra unido al ión halonio que se forma en la etapa electrófila. Este hecho origina una modificación en el mecanismo de reacción, en la que la etapa electrófila es reversible y la nucleófila determinante de la velocidad. El ión halonio cis menos estable que el trans pero más reactivo, debido a la facilidad con que se produce el ataque del nucleófilo, da lugar a los productos mayoritarios de reacción.
22. Con todos los reactivos empleados, los efectos estereo-electrónicos son determinantes en la etapa nucleófila de la adición a los sustratos sustituidos en C₁, obteniéndose

dose muy mayoritaria o exclusivamente productos de adición procedentes de un ataque antiparalelo del nucleófilo.

23. Como consecuencia de lo anterior, la orientación del metilo en C_1 es un aspecto fundamental en la regioselectividad del proceso, ya que es la que dirige el ataque del nucleófilo a las posiciones C_2 ó C_3 en función del carácter axial o ecuatorial de dicho sustituyente.

A su vez, la orientación del C_1 -metilo depende de un delicado balance entre las interacciones estéricas existentes con el ión halonio o los sustituyentes del ciclo A y el grupo carbonilo del ciclo B.

En los productos de adición anti a los sustratos 1-metil y 1,3-dimetil sustituidos se observa un fuerte predominio de aquéllos que presentan una orientación ecuatorial del C_1 -metilo, lo que justifica la regioselectividad en el ataque del nucleófilo a la posición C_2 . Se deduce que las interacciones 1,3-diaxiales metilo/nucleófilo son aquí más desestabilizantes que la tensión $A^{1,3}$ metilo ecuatorial/carbonilo.

En cambio, en el sustrato 1,2-dimetil sustituido predominan los productos de adición con el C_1 -metilo orientado axialmente. Este diferente comportamiento parece deberse a la interacción "gauche" C_1 -metilo ecuatorial/ C_2 -metilo, que se suma a la tensión $A^{1,3}$ para favorecer una orientación axial del sustituyente en C_1 .

24. La influencia de los efectos electrónicos de los sustituyentes en C_2 ó C_3 sobre la regioselectividad es mínima, y sólo resulta apreciable en la formación de algunos productos minoritarios.
25. Se ha llevado a cabo la epoxidación con ácido m-cloroperbenzoico de los sustratos 1,2-dimetil y 1,3-dimetil sustituidos, obteniéndose como productos principales los epóxidos trans. También se han identificado los productos de adición nucleófila de HBr al anillo oxiránico. De los resultados obtenidos se deduce que la epoxidación del doble enlace y la apertura nucleófila del epóxido pueden tomarse razonablemente como modelos para las etapas electrófila y nucleófila de la adición al doble enlace, dado el notable paralelismo observado en la distribución de los productos de reacción.
26. El análisis por difracción de rayos X de los epóxidos muestra la existencia de conformaciones de semisilla en el enlace C_2-C_3 , ligeramente distorsionadas hacia formas 1,2-diplanares. Estos datos avalan la utilización en toda la discusión realizada de modelos de semisilla para los iones bromonio intermedios de las adiciones al doble enlace.
27. El análisis de los derivados dibromados aislados como subproductos indica que su formación está gobernada por los mismos factores operantes en los productos mayoritarios obtenidos para los mismos sustratos.

La reacción parece transcurrir de forma estereoespecíficamente anti, con ataque nucleófilo antiparalelo en C_2 ó C_3 , según que el metilo en C_1 se encuentra en disposición ecuatorial (sustratos 1-metil y 1,3-dimetil sustituidos) o axial (1,2-dimetil sustituido).

28. Las reacciones de adición del sustrato cis-1,4-dimetil sustituido dan lugar a la formación de un único isómero, que en las reacciones con NBS/ H_2O y N_3Br adopta una conformación de bote torsionado, para minimizar las interacciones estéricas de los metilos en C_1 y C_4 con los grupos carbonilo y el sustituyente en cis. Los productos de reacción con NBS/ $EtOH$ y N_3I colapsan hacia una forma de semisilla 1,2-diplanar con los sustituyentes en C_2 y C_3 en orientación pseudoecuatorial, probablemente debido a la existencia de una mayor tensión estérica.

29. En este caso, la estereoquímica de la adición es anti para todos los reactivos empleados, como se comprueba mediante la preparación e identificación del epóxido trans por epoxidación directa del sustrato, y del cis vía deshidrobromación del producto de reacción con NBS/ H_2O . La conformación tipo bote del sustrato impide la formación de los iones halonio cis, debido a la disposición peri de los dos grupos metilo, dirigidos hacia la parte central del ciclo A.

30. El sustrato cis-1-hidroximetil-4-metil sustituido da lugar a la formación de dos isómeros: uno de ellos tiene

el átomo de halógeno unido a C_2 , en disposición cis respecto del grupo hidroximetilo, el otro tiene el halógeno en posición C_3 , con una disposición trans respecto de dicho grupo. Por tanto, la reacción no es estereoespecífica, predominando una estereoselectividad anti, excepto en la reacción con NBS/ H_2O .

El carácter polar del grupo hidroxilo es el causante de esta modificación de la estereoselectividad, ya que estabiliza el ión bromonio cis al interaccionar la carga positiva con los pares de electrones libres del átomo de oxígeno.

31. Por lo que a la regioselectividad de este último sustrato se refiere, el ataque del nucleófilo en C_3 sobre el ión halonio cis se justifica en base a la interacción polar antes mencionada, mientras que el ataque en C_2 sobre el ión halonio trans se debe a la estabilización del correspondiente carbocatión originada también por la proximidad del grupo hidroxilo.

De hecho, la regioselectividad viene definida por las interacciones espaciales de carácter polar, mientras que el efecto electrónico debido al sustituyente carece de importancia.

32. Las adiciones electrófilas realizadas sobre los productos de isomerización de los aductos de cicloadición permiten modificar la posición de los sustituyentes en el ciclo de tetrahidropiridazina terminal respecto de los

casos anteriores, conduciendo a estructuras más próximas a los modelos antraciclínicos.

33. Las reacciones llevadas a cabo sobre sustratos isomerizados parecen ser regioespecíficas, aislándose exclusivamente productos de adición transdiaxial con el nucleófilo en posición contigua a nitrógeno. Ello se debe a que la adición está regiocontrolada por el grupo acilamino, al encontrarse el doble enlace directamente unido al átomo de nitrógeno.

Estos resultados confirman la regioespecificidad observada previamente en la segunda adición electrófila a los productos de deshidrohalogenación aislados a partir de los sustratos no isomerizados.

34. En el sustrato isomerizado 2,3-dimetil sustituido, el sustituyente en C_3 adopta siempre una orientación ecuatorial, estéricamente más favorecida. Sin embargo, a partir del sustrato 1,3-dimetil sustituido se obtienen dos productos diferentes de reacción, con el metilo en C_1 en orientación alternativamente axial y ecuatorial, lo que refleja la dicotomía existente entre la tendencia hacia una orientación axial, que disminuye la interacción metilo/carbonilo, y la desfavorable interacción 1,3-diaxial con el halógeno a que da lugar esta orientación.

35. Junto con los productos de adición al doble enlace C_1-C_2 , se aíslan aldehídos procedentes de la ruptura del

enlace C_1-N en el ciclo A de los mismos, especialmente cuando el nucleófilo es un grupo hidroxilo. También se obtienen compuestos procedentes de la sustitución del halógeno en C_2 por el nucleófilo, sustitución que se produce en elevados porcentajes cuando se prolonga el tiempo de reacción.

36. Ante las similitudes estructurales existentes entre el ciclo A de algunos de los productos de adición sintetizados y el correspondiente a antraciclinonas de los tipos rodomicinona y feudomicinona, se han realizado, a título meramente orientativo, ensayos de actividad citostática sobre células Hela.

Los resultados obtenidos a partir de una serie de productos de adición derivados de sustratos no isomerizados indican en todos los casos actividades nulas o poco importantes.

Cuando los ensayos se realizan sobre derivados de sustratos isomerizados, los valores de actividad encontrados son muy superiores. Los t-2-bromo-1-etoxi-2-metil (193) y t-2-hidroxi-1-etoxi-2-metil (221) derivados presentan datos de actividad especialmente significativos.

37. Tanto en 193 como en 221 se observa la máxima similitud con el ciclo A de las antraciclinonas modelo, al presentar, no solamente la misma posición de los sustituyentes en el ciclo, sino también idéntica orientación espacial e incluso características conformacionales relacionadas.

Cuando se introduce un segundo grupo metilo en C_3 , ausente en las antraciclinonas, disminuye considerablemente la inhibición del crecimiento celular.

38. Dada la regioespecificidad con que, a partir del sustrato isomerizado 2-metil sustituido, se forman los productos de adición que presentan una actividad más acusada, se concluye que se dispone de un procedimiento válido para la funcionalización del ciclo A en la síntesis de miméticos diazatetracíclicos de antraciclinonas.

6. BIBLIOGRAFIA

1. F. Gómez Contreras y M. Lora-Tamayo, Heterocycles, 13, 389 (1979).
2. M.A. Ondetti, B. Rubín y D.W. Cushman, Science, 196, 441 (1977).
3. A.A. Pattchet, E. Harris, E.W. Tristram, M.J. Wyurat, M.T. Wu, D. Tamb, E.R. Peterson, T.J. Ikeler, J. Ten Brocke, L.G. Payne, D.L. Ondeyka, E.D. Thorsett, W.J. Greenlee, N.S. Lohr, R.D. Hoffrommer, H. Joshua, W.V. Ruyle, J.W. Rothrock, S.D. Aster, A.L. Maycock, F.M. Robinson, R. Hirschmann, C.S. Swert, E.H. Ulm, D.M. Gross, T.C. Vassil y C.A. Stone, Nature, 288, 280 (1980).
4. P.J. Gilbert y W.A. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1077 (1985).
5. C.H. Hassall, A. Kröhn, C.J. Moody y W.A. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 155 (1984).
6. F. Arcamone, "Doxorubicin Anticancer Antibiotics" in "Medicinal Chemistry", Academic Press, Nueva York, Vol. 17 (1981).
7. R. Mondelli, E. Ragg, G. Fronza y A. Arnone, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 15 (1987).
8. E. Ragg, R. Mondelli y S. Penco, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1673 (1988).
9. J. W. Lowng y H.H. Chen, Can. J. Chem., 59, 3212 (1981).

10. V. Malatesta, S. Penco, N. Sacchi, L. Valentini, A. Vigevani y F. Arcamone, Can. J. Chem., **62**, 2845 (1984).
11. M. Quinteiro, C. Seoane y J.L. Soto, Heterocycles, **9**, 1771 (1978).
12. M. Lora-Tamayo, B. López, P. Navarro, L. Palacios y F. Gómez Contreras, An. Quim., **79C**, 138 (1982).
13. L. Campayo, B. Jiménez, T. Manzano y P. Navarro, Synthesis, 197 (1985).
14. R. Clement, J. Org. Chem., **28**, 1724 (1960).
15. D. Romero, Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid (1975).
16. P.B.D. de la Mare y R. Bolton, "Electrophilic Additions to Unsaturated Systems", Elsevier, Nueva York (1982).
17. P.L. Barilli, G. Bellucci, F. Marioni y V. Scartoni, J. Org. Chem., **40**, 3331 (1975).
18. C. Anselmi, G. Berti, G. Catelani, L. Lecce y L. Monti, Tetrahedron, **33**, 2271 (1977).
19. R. Ambrosetti, G. Bellucci, G. Berti, G. Ingrosso y A. Valteroni, J. Chem. Soc. Perkin II, 627 (1978).
20. B. López, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y J.L. Soto, Heterocycles, **2**, 649 (1974).
21. F. Gómez Contreras, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y M. Pardo, Tetrahedron, **34**, 3499 (1978).
22. F. Gómez Contreras, M. Lora-Tamayo y P. Navarro, Tetrahedron, **33**, 2109 (1977).
23. T.S. Kealy, J. Am. Chem. Soc., **84**, 966 (1962).
24. T.S. Kealy, U.S. Patent 3,062,820 (1962); C.A. 1963, **58**, 9101e.

25. L. Campayo, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid (1988).
26. Y. Omote, T. Miyake y N. Sugiyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 2446 (1967).
27. A.H. Homneyer, Patente USA 2, 441702 (1948).
28. M.C. Apreda, C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García Blanco, Cryst. Struct. Comm., 9, 979 (1980).
29. F. Gómez Contreras, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid (1976).
30. N.H. Buttrus, J. Cornforth, P.B. Hitchcock, A. Kumar y A.S. Stuart, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 851 (1987).
31. B. López, M. Lora-Tamayo y P. Navarro, Heterocycles, 7, 953 (1977).
32. F. Gómez Contreras y P. Navarro, J. Heterocyclic Chem., 16, 1035 (1979).
33. B. López, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid (1976).
34. F. Gómez Contreras y A.M. Sanz, resultados no publicados.
35. K. Yamada, S. Takada, S. Nakamura y Y. Hirata, Tetrahedron, 24, 1267 (1968).
36. R.U. Lemieux y J.D. Stevens, Can. J. Chem., 44, 249 (1966).
37. M.F. Grenier-Loustalot, A. Lectard y F. Metras, Org. Magn. Reson, 7, 628 (1975).
38. M.C. Apreda, C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García Blanco, Acta Cryst., 334, 3401 (1978).
39. S.F. Nelsen y R.G. Weisman, J. Am. Chem. Soc., 98, 3.281 (1976).

40. S.F. Nelsen, T.B. Frigo, Y. Kim y J.A. Thompson-Colon, J. Am. Chem. Soc., **108**, 7926 (1986).
41. C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García Blanco, Cryst. Struct. Comm., **6**, 537 (1977).
42. F. Gómez Contreras y A.M. Solana, Heterocycles, **19**, 669 (1982).
43. L. Campayo, F. Gómez Contreras y P. Navarro, J. Heterocyclic Chem., **24**, 981 (1987).
44. P.T. Beurskens, G. Beurskens, M.C. Apreda, C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García Blanco, Acta Cryst. C, **40**, 1718 (1984).
45. R.C. Fahey en Topics in Stereochemistry, E.L. Eliel y N.L. Allinger, Vol. 3, pág. 237, Interscience, Nueva York (1968).
46. R.A. Ogg, J. Am. Chem. Soc., **57**, 2727 (1935).
47. I. Roberts y G.E. Kimball, J. Am. Chem. Soc., **59**, 947 (1937).
48. G.H. Alt y D.H.R. Barton, J. Chem. Soc., 4284 (1954).
49. F. Freeman, Chem. Rev., **75**, 439 (1975).
50. P.L. Barilli, G. Bellucci, F. Marioni, I. Morelli y V. Scartoni, J. Org. Chem., **38**, 3472 (1973).
51. P.B.D. de la Mare y R.D. Wilson, J. Chem. Soc. Perkin II, 2048 (1977).
52. G. Berti, F. Bottari, B. Macchia y F. Macchia, Tetrahedron, **22**, 189 (1966).
53. L. Mangoni y V. Dovinola, Gazz. Chim. Ital., **100**, 467 (1970).
54. G. Bellucci, G. Ingrosso, F. Marioni, E. Mastroilli e I. Morelli, J. Org. Chem., **39**, 2562 (1974).

55. G. Bellucci, G. Berti, G. Conti, G. Ingrosso y A. Vetteroni, J. Chem. Soc. Perkin II, 627 (1978).
56. G. Bellucci, G. Berti, G. Ingrosso y E. Mastrorilli, Tetrahedron Lett., 40, 3911 (1973).
57. P.L. Barili, G. Bellucci, G. Berti, M. Golfarini, F. Marioni y V. Scartoni, Gazz. Chim. Ital., 104, 107 (1974).
58. K. Sakashita, Nipon Kagaku Zasshi, 81, 49 (1960).
Chemical Abstracts, 54, 12015b (1960).
59. G. Bellucci, G. Berti, R. Bianchini, G. Ingrosso y E. Mastrorilli, Gazz. Chim. Ital., 106, 955 (1976).
60. J.W. Lown y A.V. Joshua, Can. J. Chem., 55, 131 (1977).
61. M. Adinolfi, G. Barone, R. Lanzetta, G. Laonigro, L. Mangoni y M. Parrilli, Tetrahedron, 40, 2183 (1984).
62. D.J. Pasto y J.A. Gontartz, J. Am. Chem. Soc., 93, 6909 (1971).
63. C. Freppel y J.C. Richer, Tetrahedron Lett., 2331 (1972).
64. G. Bellucci, G. Berti, M. Ferretti, G. Ingrosso y E. Mastrorilli, J. Org. Chem., 43, 422 (1978).
65. M. Adinolfi, U. Parrilli, G. Barone, G. Laonigro y L. Mangoni, Gazz. Chim. Ital., 105, 1259 (1975).
66. G. Bellucci, G. Berti, G. Ingrosso y E. Mastrorilli, Tetrahedron Lett., 40, 3911 (1973).
67. P. Kocovsky, I. Stary, J. Zajicek, F. Turecek, y S. Vasickova, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2297 (1988).
68. V.L. Heasley, R.A., Skidgel, G.E. Heasley y D. Strickland, J. Org. Chem., 39, 3953 (1974).

69. G. Bellucci, R. Bianchini y S. Vecchiani, J. Org. Chem., 51, 4224 (1986).
70. G. Bellucci, C. Chiappe y F. Marioni, J. Am. Chem. Soc., 109, 515 (1987).
71. G. Bellucci, R. Bianchini, C. Chiappe, F. Marioni y R. Spagna, J. Am. Chem. Soc., 110, 546 (1988).
72. P. Kocovsky e I. Stieborova, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1969 (1987).
73. A. Hassner, Acc. Chem. Res., 4, 9 (1971).
74. R.C. Cambie, R.C. Hayward, P.S. Rutledge, T. Smith-Palmer y P.D. Woodgate, J. Chem. Soc. Perkin I, 840 (1976).
75. D. Van Ende y A. Krief, Angew. Chem. Intern. Ed., 13, 279 (1974).
76. S.A. Dyogteva, Angew. Chem. Intern. Ed., 1, 600 (1962).
77. A. Hassner, G.J. Matthews y F.W. Fowler, J. Am. Chem. Soc., 91, 5046 (1969).
78. A. Hassner y F. Boerwinkle, J. Am. Chem. Soc., 90, 216 (1968).
79. A. Hassner y S. Teeter, J. Org. Chem., 36, 2176 (1971).
80. F.W. Fowler, A. Hassner y L.A. Levy, J. Am. Chem. Soc., 89, 2077 (1967).
81. J. Valls y E. Toromanoff, Bull. Soc. Chim. Fr., 758 (1961).
82. F.E. Carlon y R.W. Draper, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 2793 (1983).
83. R.C. Cambie, R.C. Hayward, P.S. Rutledge, T. Smith-Palmer, B.E. Swedlund y P.D. Woodgate, J. Chem. Soc. Perkin trans I, 180 (1979).

84. S. Sivasubramanian, S. Aravind, L.T. Kumarasingh y N. Arumugan, J. Org. Chem., 51, 1985 (1986).
85. A. Hassner y F. Fowler, J. Org. Chem., 33, 2686 (1968).
86. A.C. Cope, C.F. Howell, J. Bower, R.C. Lord y G.M. Whiterides, J. Am. Chem. Soc., 89, 4024 (1967).
87. R.C. Cambie, P.S. Rutledge, T. Smith-Palmer y P.D. Woodgate, J. Chem. Soc. Perkin I, 2250 (1977).
88. A. Streitwieser y S. Pulver, J. Am. Chem. Soc., 86, 1587 (1964).
89. F. Boerwinkle y A. Hassner, Tetrahedron Lett., 36, 3921 (1968).
90. G. Alonso, M. Lora-Tamayo y P. Navarro, Libro dedicado al Prof. R. Vara, Ed. Sever Cuesta, Universidad de Madrid, pág. 447 (1975).
91. H.D.K. Drew y R.F. Garwood, J. Chem. Soc., 836 (1939).
92. F.D. Chittenden y H.L. Fisher, Ind. Eng. Chem., 22, 870 (1930).
93. F. Gómez Contreras y A.M. Sanz, resultados no publicados.
94. M. Lora-Tamayo, P. Navarro, D. Romero y J.L. Soto, An. Quim., 77C, 296 (1981).
95. F. H. Cano, C. Foces-Foces y S. García Blanco, Tetrahedron, 33, 797 (1977).
96. J.D. Dunitz y F.K. Winkler, J. Mol. Biol., 59, 169 (1971).
97. B. Price, I.D. Shuterland y F.G. Williamson, Tetrahedron, 22, 3477 (1966).
98. F. Johnson, Chem. Rev., 68, 375 (1968).

99. I. Hermecz, Z. Meszaros y G. Toth, J. Heterocyclic Chem., 16, 1181 (1979).
100. K. Nagarajan, R.K. Shak, H. Fulver, R.T. Puckett, M.r. Narasinghamurty y K. Veukateran, Helv. Chim. Acta, 61, 1246 (1978).
101. L.M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", pp. 321-328, Pergamon Press, Oxford (1969).
102. D.W. Cameron, D.G.I. Kingston, N. Sheppard y L. Todd, J. Chem. Soc., 98 (1964).
103. I. Hermecz, B. Podanyi, Z. Meszaros, J. Kökösi, G. Szasz y G. Toth, J. Heterocyclic Chem., 20, 93 (1983).
104. C.A.G. Hassnoot, F.A.A.M. de Leeuw y C. Altona, Tetrahedron, 36, 2783 (1980).
105. R.J. Abraham y K.G.R. Pachler, Mol. Phys., 7, 165 (1963).
106. T. Sheradsky y R. Moshemberg, J. Org. Chem., 50, 5064 (1985).
107. H. Booth, Tetrahedron Letters, 411 (1965).
108. M. Rouillard, L. Ferrero, S. Geribaldi y M. Azzaro, Org. Magn. Res., 11, 133 (1978).
109. M.C. Cano, F. Gómez Contreras y A.M. Sanz, J. Heterocyclic Chem., 17, 1265 (1980).
110. P.L. Barili, G. Bellucci, G. Ingrosso, F. Marioni e I. Morelli, Tetrahedron, 28, 4583 (1972).
111. A.F. Casy y K.M.J. Mc Erlane, J. Chem. Soc. Perkin I, 334 (1972).
112. P. Sohar, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Vol. II, Chap. 3, pp. 1-30; CRC Press, Florida (1983).

113. G. Berti, "Stereochemical Aspects of the Synthesis of Epoxides" in Topics in Stereochemistry, Vol. 7, pp. 93, Wiley Interscience, New York (1973).
114. R.A. Bell y J.K. Saunders, "Some Chemical Applications of the Nuclear Overhauser Effect", in Topics in Stereochemistry, Vol. 8, pp. 1, Wiley Interscience, New York (1974).
115. G.M. Kelly y F.G. Riddell "Non-chair Conformations of six-Membered Rings", in Topics in Stereochemistry, Vol. 8, pp. 225, Wiley Interscience, New York (1974).
116. H. Förster y F. Vögtle, Angew. Chem. Int. Ed., 16, 429 (1977).
117. S. Patai, Z. Rappoport Ed., "The Chemistry of functional groups: the Chemistry of the azido group", Wiley Interscience, New York (1972).
118. W. B. Jennings, Chem. Rev., 75, 307 (1975).
119. M. Gattuso, C. Caristi, A. Ferlazzo y G. Cimino, Comunicación en el Second European Symposium on Organic Chemistry, Stresa (Italia), 1-5 junio 1981, Abstract pp. 76.
120. H.B. Kagan, "Stereochemistry: Fundamental and Methods, vol. I. Determination of configurations by Spectrometric Methods", Georg. Thieme Publishers, Stuttgart, pp. 29-43 (1977).
121. M. Lora-Tamayo, P. Navarro, M. Pardo y J.L. Soto, An. Quim., 72, 400 (1975).
122. C. Foces-Foces, F.H. Cano y S. García Blanco, Acta Cryst., B 33, 3521 (1977).

123. E. Toromanoff, Tetrahedron, 36, 2089 (1980).
124. H. Fujimoto, K. Fukui, M. Katata y S. Yamabe, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 1320 (1972).
125. H.W. Lunnon y Mac Millan, J. Chem. Soc. Perkin I, 2317 (1977).
126. D. Liotta, G. Zima y M. Saindane, J. Org. Chem., 47, 1258 (1982).
127. A. Toshimitsu, K. Terao y S. Uemura, J. Chem. Soc. Perkin I, 1059 (1987).
128. P. Kocovsky y F. Turecek, Tetrahedron, 39, 3626 (1983).
129. G.O. Gay, W.A. Coffman y M.T. Kubiecek, Cancer Res., 12, 264 (1962).
130. W.J. Pingram, W. Fuller y L.D. Hamilton, Nature New Biol., 235, 17 (1972).